

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Prostatakarzinom

Die MRT/TRUS – Fusionsbiopsie der Prostata

Kardiovaskuläre Ereignisse unter Hormontherapie

Ergebnisse aus der RAFT-Studie: Robotische Operation nach fokaler Therapie

Blasenkrebs

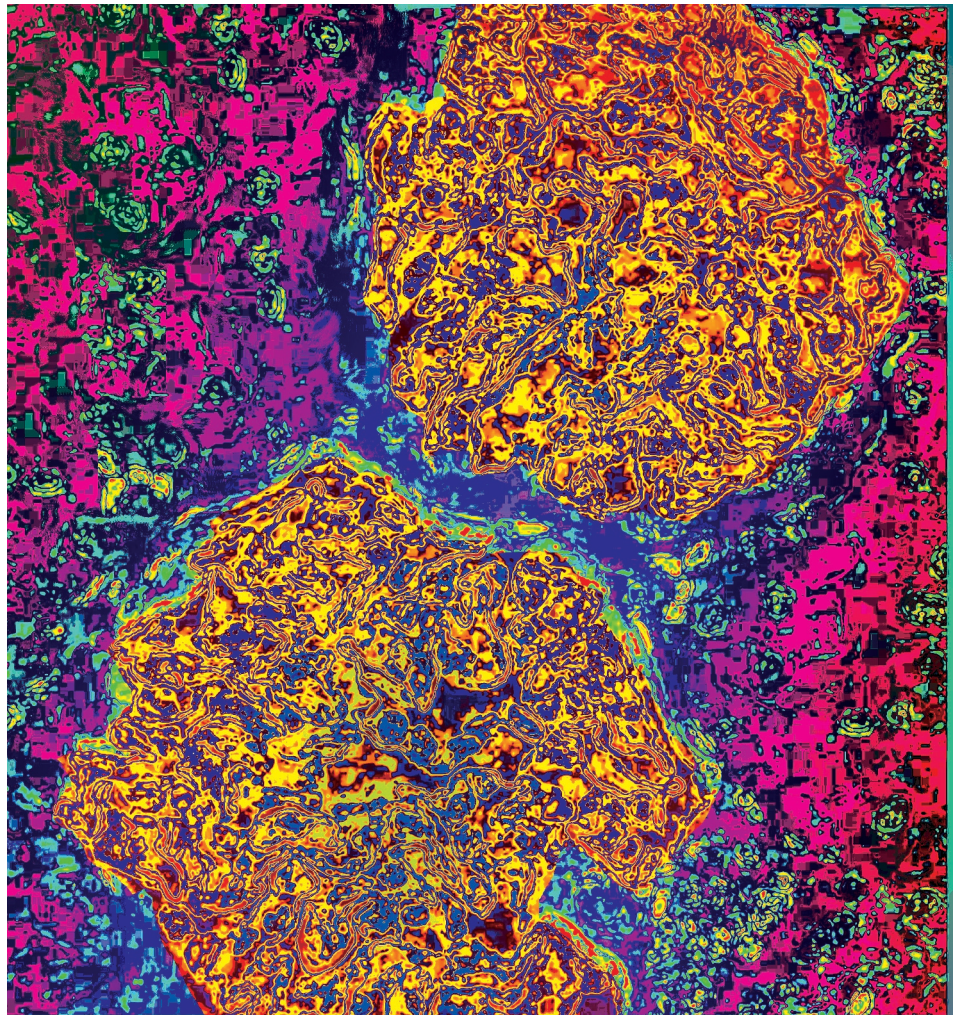
Neoadjuvante Chemotherapie bei Urothelkarzinomen der Blase und des oberen Harntrakts

Intravesikale Gentherapie mit Nadofaragene Firadenovec bei BCG-refraktärem NMIBC

Andrologie

T4Bone-Studie: Effekte einer T-Behandlung auf die Knochen

Ist das Peptidhormon Vasopressin ein endogener Mediator der Erektile Dysfunktion?



Kongressanzeige

URO-ONKOLOGIE

- 1-18** Predict Prostate Tool
Klinische Beeinflussung der Männer mit neu diagnostiziertem nicht metastasiertem Prostatakrebs
- Kastrationsresistenter Prostatakrebs
Überwindung von Kastrationsresistenz durch gezielten Abbau der Androgenrezeptor-Variante 7
- Zeitwahl für die Androgendeprivationstherapie bei Prostatakrebspatienten mit biochemischem Rezidiv
- Prostatakrebs
Auswirkungen von Yoga auf die Lebensqualität und das Immunansprechen
- Intermediärrisiko-Prostatakrebs
Verbessertes Modell der Stratifikation
- Metastatischer kastrationsresistenter Prostatakrebs
Nivolumab plus Docetaxel bei chemotherapienaiven Patienten
- Tiefes PSA-Ansprechen nach Zugabe von Apalutamid zu laufender ADT und langfristiger klinischer Benefit in SPARTAN
- Hochrisiko-Prostatakarzinom (HR-PCa)
Die intraprostatistische Immunumgebung wird nach körperstereotaktischer Bestrahlung von myeloide Zellen dominiert
- Hochrisiko-Prostatakarzinom (HR-PCa)
Körperstereotaktische Bestrahlung vor robotischer Prostatektomie
- Roboterassistierte Nephrektomie bei Nierentumoren und komplexen renalen Fehlbildungen
- Metastasiertes klarzelliges Nierenzellkarzinom
Real-World-Überlebensdaten bei Immuntherapie, zielgerichteter Therapie oder Kombinationstherapie in der Erstlinie

ANDROLOGIE

- 19-23** Sicherheitsanalyse eines oralen Testosteron-Undecanoat-Präparates bei hypogonadalen Männern
- Assoziation der Sexualsteroidhormone mit der Mortalität bei Patienten mit COVID-19
- Transdermales Testosteron minimiert eine arzneimittelinduzierte QT-Verlängerung
- Erektile Dysfunktion und Koronararterienverkalkung bei Dialysepatienten

UROLOGIE

- 24-28** Übersättigung des 24 h-Urins mit Calciumoxalat korreliert mit CaOx-Steinwachstum
- Vergleich von Anwendungsmodalitäten der perkutanen tibialen Nervenstimulation zur Behandlung der überaktiven Blase
- Morbus Parkinson bei BPH-Patienten, die mit 1-Adrenozeptorantagonisten behandelt werden
- Niedrigintensive extrakorporale Stoßwellentherapie als neue Behandlung der Stressinkontinenz

PHARMAFORUM / Meldungen / NEWS

- 29-35** Androgendeprivationstherapie in der Behandlung des Prostatakarzinoms
- Unkomplizierte Harnwegsinfektionen: Behandlung mit Nitroxolin
- mCRPC: Post-hoc-Analysen der TITAN-Studie
- Neue Erstlinientherapie beim mCRPC: Kombination von Olaparib plus Abirateron

Impressum

Predict Prostate Tool

Klinische Beeinflussung der Männer mit neu diagnostiziertem nicht metastasiertem Prostatakrebs

Predict Prostate ist ein online frei zugängliches klinisches Prognosehilfsmittel für Männer mit der Erstdiagnose eines nicht metastasierten Prostatakarzinoms (PCa). Die Präzision des Tools war in Validierungsstudien mehrfach nachgewiesen worden, aber bei Patienten existierte bislang keine Bewertung der klinischen Bedeutung. Der Einfluss des Predict Prostate Tools auf die Entscheidungsfindung und das Krankheitsempfinden der Patienten sollte in einer randomisierten kontrollierten Multicenterstudie beurteilt werden.

- Das Prognosehilfsmittel Predict Prostate hilft, Entscheidungskonflikte zu vermindern, verändert die Sichtweise auf die Prognose ohne die Besorgnis zu verstärken und ist insofern bei den meisten PCa-Patienten populär.

- Es wurde kein Einfluss auf die letztendliche Behandlungsentscheidung ermittelt, der eine weitere Ergründung in größeren Studien erforderte.

- Neben der vorbestehenden strengen Validierung des Modells kann die aktuelle Arbeit dazu beitragen, medizinisches Fachpersonal wie auch Patienten zu animieren, durch Anwendung des Modells, Informationen für einen nicht einfachen Entscheidungsfindungsprozess beizutragen.

In die Studie wurden 145 Patienten mit neu diagnostiziertem PCa aufgenommen, die vor der Entscheidung für Active Surveillance (AS) oder radikale Behandlung standen. Die Teilnehmer wurden entweder in einen Arm mit Behandlungsstandard (SOC)-Information oder in einen Arm mit SOC und eine strukturierte Vorstellung des Predict Prostate Tools (PPT) randomisiert. Die Patienten füllten validierte Fragebögen aus – namentlich die Decisional Conflict Scale (DCS).

Patientencharakteristika

Von den 145 Teilnehmern wurden 75 in den PPT-Arm und 70 in den SOC-Arm randomisiert. Die Patientencharakteristika waren ähnlich verteilt. Das mediane Alter betrug 67 Jahre und das PSA 6,8 ng/ml. Fast alle Patienten wurden nach einer präbiopischen MRT mehrheitlich sowohl mit einer zielgerichteten als auch einer systematischen Prostatabiopsie diagnostiziert.

Entscheidungsfindungspräferenzen

Die meisten Patienten wünschten sich die Entscheidungsfindung als gemeinschaftlichen Prozess. Dabei bevorzugten 56% „Behandlungsentscheidungen mit ihrem Arzt zu treffen“ und 37% hatten es lieber, „sich nach Anhörung der Meinung ihres Arztes zu entscheiden“. An PCa zu sterben wurde von 83% der Männer entweder als ein „bedeutsamer“ oder „sehr bedeutsamer“ Faktor bei der Entscheidungsfindung angegeben. Ebenfalls hoch wurden Harnprobleme (76%) und Darmprobleme (77%) eingestuft. Dagegen waren

weniger Patienten Sexualstörungen (49%) oder die Belastung durch die Behandlung (56%) wichtig.

PPT: Sichtweise auf die Überlebenswahrscheinlichkeit

Die Patienten mit PPT-Einblick stellten sich die PCa-spezifische und die nicht-PCa-spezifische 15-Jahresmortalität (PCSM bzw. NPCM) bei nicht-operativer Vorgehensweise wie auch den Überlebensbenefit bei radikaler Behandlung die Patienten mit PPT-Einblick alle beträchtlich niedriger aber eher korrekt vor als die Männer im SOC-Arm. Das traf am eklatantesten auf die PCSM zu: Eine Sterblichkeit innerhalb von 15 Jahren erwarteten 43% der Männer im SOC-Arm und 20% der Männer im PPT-Arm ($p < 0,001$). Obwohl bei den Patienten der PPT-Gruppe die Vorstellung von der PCSM und vom Überlebensbenefit durch die Therapie geringer war, blieben diese deutlich höher als die Predict-Prostate-Einschätzung. Dagegen kamen die Vorstellungen der Patienten zur NPCM den Predict-Prostate-Einschätzungen sehr nahe. Die Männer im PPT-Arm gaben auch an, dass die Schätzungen für Mortalität – insbesondere für PCSM – von ihren Erwartungen abwichen. Bei 57% der Männer war die Predict-Einschätzung niedriger als sie erwarteten – bei 7% lag sie darüber.

Einfluss des PPT auf die Entscheidungssicherheit

Als mittlerer gemischter Entscheidungskonflikt-Score der SOC- und der PPT-Gruppe wurden 21,7 bzw. 16,1 ermittelt ($p = 0,03$). Diese Überlegenheit des PPT-Arms wurde über

nahezu alle DCS-Subskalen hinweg registriert. Der Anteil Männer mit einem Gesamt-DCS-Score unter 25 betrug 73% in der PPT-Gruppe und 55% in der SOC-Gruppe.

Einfluss des PPT auf Behandlungsentscheidungen

Etwa einer von drei Männern (36%) gab an, dass ihn das Predict-Modell davon abgebracht hätte, sich für die radikale Behandlung zu entscheiden. Sich nicht umentschieden zu haben, glaubten 37% der Männer, und nur 15% meinten, dass Predict sie eher zur Wahl einer radikalen Behandlung veranlasst hatte. Alles im allem gab es keine Unterschiede bezüglich der angegebenen Behandlungspräferenzen oder endgültigen Behandlungsentscheidungen zwischen beiden Gruppen. Von den Männern in der SOC-Gruppe wählten 61% zunächst die AS. In der PPT-Gruppe waren es 59%. Nach Niedrigrisiko- und Hochrisiko-PCa substratifiziert wurden unabhängig von der Randomisierungsgruppe die AS bzw. die radikale Behandlung gewählt. In der PPT-Gruppe entschieden sich zwei von 24 Männern mit Niedrigrisiko-PCa für die Operation. Dagegen war es keiner von 25 Männern in der SOC-Gruppe. Von den Männern mit Intermediärrisiko-PCa optierten in der SOC-Gruppe 9/25 Patienten für AS versus 12/27 in der PPT-Gruppe. Von der Gesamtkohorte Männer mit ungünstigem, intermediärem und hohem Risiko optierten neun von 20 im SOC-Arm und zehn von 24 im PPT-Arm für AS. *Red. ◀*

Thurtle D, Jenkins V, Freeman A, et al. 2021. Clinical impact of the predict prostate risk communication tool in men newly diagnosed with nonmetastatic prostate cancer: A multicentre randomised controlled trial. Eur Urol 80:661-669.

Anzeige

Kastrationsresistenter Prostatakrebs

Überwindung von Kastrationsresistenz durch gezielten Abbau der Androgenrezeptor-Variante 7

Die Androgenrezeptor-Spleißvariante 7 (AR-V7) ist – anders als der AR in voller Länge (AR-VL) – ein Ligandenunabhängiger und konstitutiv aktivierter nukleärer Transkriptionsfaktor. Sie wird als ein hauptsächlicher Wegbereiter für die Auslösung von Kastrationsresistenz betrachtet. Das stellt die Behandlung des CRPC vor eine beträchtliche Herausforderung. Als ein Schlüssel hierzu wurde jüngst der Proteinabbau ins Spiel gebracht. Denn als Substrat des Proteasoms könnte auch AR-V7 durch geeignete Substanzen dem proteasomalen Abbau zugeführt werden. Dieser Möglichkeit wurde mit Nobiletin bei Prostatakrebszelllinien und Xenotransplantaten nachgegangen.

• An Prostatakrebszelllinien wie auch Xenotransplantaten, wurde gezeigt, dass Nobiletin potente Antikrebsaktivität ausübt, indem es einen Zellzyklusarrest in der G0/G1-Phase bewirkt und die Sensitivität von AR-V7 positiven PCa-Zellen gegenüber Enzalutamid erhöht.

• Als Mechanismus wurde erkannt, dass Nobiletin selektiv den proteasomalen Abbau der AR-V7 (aber nicht der AR) veranlasst.

Nobiletin ist ein polymethoxyliertes Flavonoid, das aus der Schale von Zitrusfrüchten gewonnen wird, dem antikanzerogene Effekte bei Prostatakrebszellen zukommen. Die biologische Aktivität von Nobiletin und seiner Derivate umfasst Antiinsulinresistenz, Schutz vor freien Radikalen (Antioxidans), Entzündungshemmung, Antikrebswirkung, kardiovaskuläre Schutzwirkung und Neuroprotektion, usw.

Supprimierte Zellproliferation

Ein Zellviabilitätsassay wurde mit vier Prostatakrebs (PCa)-Zelllinien (PC3, DU145, 22Rv1 und C4-2) sowie einer Prostatastromazelle WPMY-1 durchgeführt. Die Zellviabilität wurde durch Nobiletin erheblich herabgesetzt. Davon betroffen waren nur maligne, nicht aber normale Prostatazellen.

Zellzyklus-Arrest

Nobiletin supprimiert die Proliferationsfähigkeit der CRPC-Zellen durch einen Zellzyklusarrest beim Übergang der G0/G1- zur S-Phase.

Förderung des AR-V7-Abbaus

In relativ niedriger Konzentration reduzierte Nobiletin den AR-V7-Expressionspegel in 22Rv1-Zellen (CRPC-Zelllinie mit hohen AR-VL- und AR-V7-Spiegeln) signifikant, ohne einen entsprechenden Einfluss auf die AR-VL auszuüben.

Als Mechanismus wurde ermittelt, dass Nobiletin den selektiven Proteasom-vermittelten Abbau der AR-V7 fördert, indem es die Lys(K)48-ubiquitinierte Form der AR-V7 unterstützt.

Keine Interaktionen der AR-V7 mit USP14 und USP22

Eine Erklärung für die selektive Degradierung der AR-V7 durch Nobiletin

lieferte der Befund, dass dieses die Wechselwirkungen zwischen AR-V7 und den Ubiquitin-spezifischen Peptidasen USP14/USP22 in zeit- und konzentrationsabhängiger Art und Weise signifikant inhibieren kann, doch andererseits die Interaktionen zwischen AR-VL und USP14/USP22 nicht beeinflusst.

Effekt von USP14/USP22 auf den AR-V7-Proteinspiegel

Mit Reversal Tests ließ sich zeigen, dass die Überexpression von USP14/USP22 einerseits die Downregulation des AR-V7-Spiegels durch Nobiletin zu einem gewissen Grad umkehrt und andererseits auch die Nobiletin-induzierte Inhibition der CRPC-Zellviabilität teilweise schwächt. Insofern sind USP14 und USP22 Schlüsselfiguren beim Nobiletin-induzierten selektiven Abbau von AR-V7 und der Proliferationssuppression der CRPC-Zellen

Nobiletin erhöht die Sensitivität von CRPC gegenüber Enzalutamid

Das Wachstum von Xenotransplantaten war mit Enzalutamid und noch darüber hinaus mit Nobiletin im Vergleich zu Kontrollen signifikant inhibiert. Tumorgöße und Tumorgewicht der Xenotransplantate erfuhren die deutlich größte Rückbildung durch die Kombinationsbehandlung mit Nobiletin und Enzalutamid (Abb.). Red. ◀

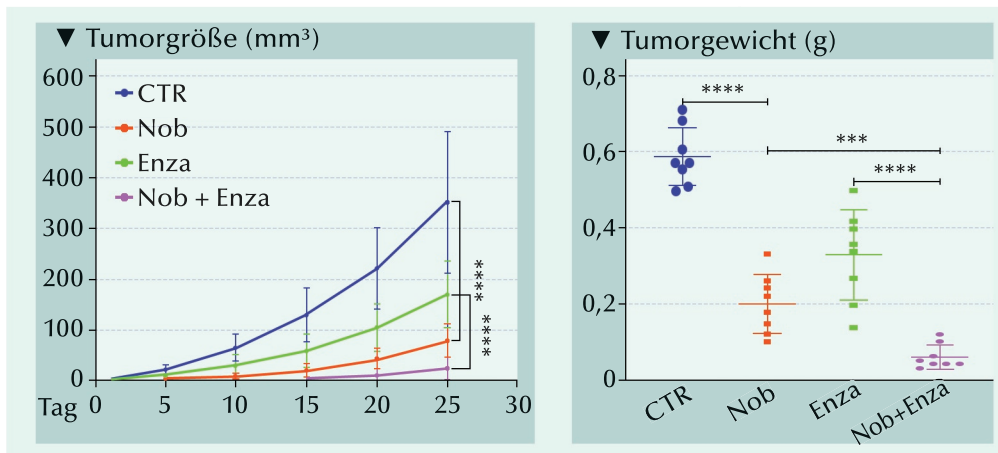


Abb.: Nobiletin (Nob) erhöht die Sensitivität von CRPC-Xenotransplantaten (Tumorgöße bzw. Tumorgewicht) gegenüber Enzalutamid (Enza). Mittelwerte ± SD (jeweils n=10).

Liu Y, Yu C, Shao Z, et al. 2021. Selective degradation of ARV7 to overcome castration resistance of prostate cancer. Cell Death Dis 12:857.

Anzeige

Zeitwahl für die Androgendeprivationstherapie bei Prostatakrebspatienten mit biochemischem Rezidiv

Ein frühzeitiger Beginn der kontinuierlichen Androgendeprivationstherapie (ADT) bei PCa-Patienten mit biochemischem Rezidiv (BCR) ist gängige Praxis. Dieses nicht evidenzbasierte Behandlungsparadigma ist mit erheblichen langfristigen Toxizitäten behaftet und führte zur neuerlichen Abgrenzung eines nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (nmCRPC). Im Vergleich dazu sollte in einer Patientenkohorte retrospektiv analysiert werden, welche Lebenserwartung Männer haben, die mit BCR nicht unmittelbar eine kontinuierliche ADT erhalten und demnach kein nmCRPC entwickeln können.

• Prostatakrebspatienten mit biochemischem Rezidiv, die die Hormontherapie bis zur Metastasierung verschieben, haben eine ziemlich lange Lebenserwartung und ihr Gesamtüberleben würde sich bei frühzeitigem Beginn der dauerhaften Androgendeprivationstherapie wegen biochemischem Rezidiv nicht bedeutsam verlängern.

• Es bedarf prospektiver, randomisierter Studien bei Patienten mit BCR, anhand derer die Rolle einer frühzeitigen vs. einer verschobenen ADT untersucht wird, um Therapieentscheidungen bei dieser Patientengruppe beeinflussen zu können.

In der Übersicht wurden Männer mit klinisch lokalisiertem Prostatakrebs retrospektiv ausgewertet, die sich am Johns Hopkins Universitätskrankenhaus (JHU) und dem Walter Reed National Military Medical Center (WRNMMC) der radikalen Prostatektomie unterzogen und bei einer PSA-Verdopplungszeit (PSA-DT) von nicht mehr als 10 Monaten ein BCR entwickelt hatten. Die primären Endpunkte waren metastasenfreies Überleben und Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der lokalen Behandlung bei Männern, die die ADT bis zum Zeitpunkt der Metastasierung hinausgeschoben hatten.

Aus der Datenbank mit allen prostatektomierten Fällen erfüllten 806 Männer sämtliche Eignungskriterien.

Das mediane Alter der Kohorte betrug 61 Jahre (Interquartilbereich [IQR] 56-65). Bei 38% der Teilnehmer lagen positive Schnittränder vor, 17% hatten einen Gleason-Grad 6, 54% einen Gleason-Grad 7 und 29% einen Gleason-Grad 8-10. Die mediane PSA-DT nach dem BCR betrug 5,6 Monate (IQR 3,6-7,7) und das mediane Follow-up erreichte 9 Jahre (IQR 5-14). Bei Patienten mit einer ≤6-monatigen PSA-DT betrug die mediane Zeit von der lokalen Behandlung bis zur Metastasierung 144 Monate (IQR 48–nicht erreicht). In multivariabler Analyse war das Risiko der Metastasierung an der JHU größer als am WRNMMC (HR 5,3). Ferner hatten Afroamerikaner ein geringeres Metastasierungsrisiko als Männer kaukasischer Abstammung (HR 0,5).

Die Zeitspanne von der radikalen Prostatektomie bis zum BCR korrelierte mit dem Risiko der Metastasierung (HR 0,8). Eine PSA-DT <6 Monate war mit einem höheren Metastasierungsrisiko als bei einer PSA-DT von 6–10 Monaten assoziiert (HR 3,2, 95% KI 2,6-3,9).

Für Männer mit einem BCR und einer PSA-DT ≤6 Monate betrug das mediane OS 168 Monate (IQR 96–276 Monate). In multivariablen Modellen waren höheres Alter, ein höheres pathologisches T-Stadium, eine höhere Gleason-Summe und eine kürzere PSA-DT mit der höheren Wahrscheinlichkeit des Todes assoziiert.

Red. ◀

Marshall CH, Chen Y, Kuo C, et al. 2021. Timing of androgen deprivation treatment for men with biochemical recurrent prostate cancer in the context of novel therapies. J Urol 206:623-629.

Optimales Vorgehen bei biochemischem Rezidiv weiterhin ungeklärt

Ein frühzeitiger Beginn der kontinuierlichen Androgendeprivationstherapie (ADT) bei Prostatakrebspatienten mit biochemischem Rezidiv (BCR) nach definitiver Therapie ohne sicheren Nachweis von Metastasen in der Bildgebung ist gängige Praxis. Dieses Behandlungsparadigma führte zur neuerlichen Abgrenzung des nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (nmCRPC).

In der TOAD-Studie war dem unmittelbaren Beginn einer ADT nach BCR ein Gesamtüberlebensbenefit attestiert worden (Duchesne GM,

et al. 2016. Lancet Oncol 17: 727). Aktuell werden Grenzen dieser Studie wie Einschluss von Patienten ohne definitive Therapie, Aufnahme von nur 293 Patienten vs. der 750 geplanten, kurzes Follow-up (5 Jahre) und stärkere Abnahme der Mortalität durch andere Ursachen als durch PCa angeführt. Demgegenüber haben mehrere retrospektive und Beobachtungsstudien kaum oder keine Vorteile ergeben.

Die Frage, wie bei einem BCR vorzugehen ist bleibt ungeklärt. Die Studie von Marshall et al. trägt zu der Debatte die Analyse der Ergebnisse von Patienten mit Hochrisiko-BCR (PSA-DT <10 Monate nach radikaler Prostatektomie) bei, die bis zur Entwicklung von Metastasen keine ADT

erhalten hatten. Sie stellen ihre Ergebnisse den Daten von Phase-III-Studien zu gegen den Androgenrezeptor gerichteten Therapien bei nmCRPC gegenüber. Die Ergebnisse der Patienten mit verzögerter Behandlung trotz Hochrisiko-BCR schnitten im Vergleich zu nmCRPC mit intensiverer Therapie günstig ab: Mediane Metastasenfreiheit 192 Monate und OS 204 Monate seit der lokalen Behandlung. These Daten geben Patienten mit BCR und ihrem Arzt einen Kontext darüber, ob sie sich für Jahre einer nicht evidenzbasierten ADT mit erheblichen langfristigen Toxizitäten und Einbußen an Lebensqualität unterziehen sollten.

Red. ◀

Van der Weele D, Hussain M, 2021. Editorial Comment. J Urol 206:628-629.

Anzeige

Prostatakrebs

Auswirkungen von Yoga auf die Lebensqualität und das Immunansprechen

Die Diagnose und die Behandlung von Prostatakrebs steht bei bis zu einem von drei Patienten mit Sorge, Furcht und Depression in Verbindung. Mit Yoga lassen sich bei einer Reihe von Krebsentitäten Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QoL) erreichen. Für Prostatakrebspatienten wurde das bisher allerdings nicht gezeigt. Die Ziele einer diesbezüglichen Pilotstudie waren die Bewertung der Effekte eines perioperativen Yoga Übungsprogramms auf QoL, Fatigue, die Sexual- und Blasenfunktion sowie die Achtsamkeit (mindfulness), das zelluläre Immunansprechen und die Spiegel proinflammatorischer Marker.

• Perioperative Yoga-Übungen bewirkten bei Männern mit Prostatakrebs eine Verbesserung der Lebensqualität, die Förderung eines Immunansprechens und Entzündungsdämpfung.

• Yoga ist in der präoperativen Situation durchführbar und ist mit Nutzen verbunden, die weiter untersucht werden sollten.

In der randomisierten kontrollierten Studie wurden 29 Männer mit neu diagnostiziertem lokalisiertem Prostatakrebs vor der radikalen Prostatektomie zu sechs Wochen Yoga (n=14) oder Behandlungsstandard (n=15) randomisiert. Die Intervention mit Yoga war für Patienten mit Prostatakrebs entwickelt worden. Es handelt sich um die Zusammenarbeit zwischen der Thrivewell Cancer Foundation, einem ortsansässigen Yoga-Studio und dem Erstautor der Studie (DK). Das Programm besteht aus präoperativen und postoperativen 60-minütigen Yoga-Übungen – zweiwöchentlich für sechs Wochen bzw. für sechs Wochen ab 3–6 Wochen pOP.

Der primäre Endpunkt war die selbst eingeschätzte QoL. Die Bewertung erfolgte zu Baseline, präoperativ und sechs Wochen postoperativ anhand des Expanded Prostate Index Composite (EPIC), des Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P), des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) sowie des Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G). Als sekundäre Endpunkte rangierten Veränderungen des Immunzellstatus und der Zytokinspiegel.

Analysekohorte

Von den randomisierten Männern absolvierten in der Yoga-Gruppe 12 Patienten ihr Yoga-Programm und konnten is zur Operation nachverfolgt werden. Ein Kontrollproband ging verloren, so dass die kompletten Daten von insgesamt 26 Patienten für die Analyse zur Verfügung standen.

Patientiencharakteristika

Die Patienten der Kontrollgruppe und der Yoga-Gruppe waren median 60 bzw. 56 Jahre alt. Mehrheitlich lag ein organbegrenztes Karzinom vor. Es gab keinen signifikanten Zwischengruppenunterschied bei der QoL zu Baseline.

Klinische Auswirkungen

Insgesamt resultierte ein statistisch nicht signifikanter Trend hinsichtlich einer verbesserten Sexualfunktion (EPIC-Fragebogen, Yoga vs. Kontrolle: 9,1 vs. 0,6; $p=0,098$), geringerer Fatigue (FACIT-F Fragebogen: 1,8 vs. -4,5; $p=0,098$), allgemeiner QoL (FACT-P: 1,9 vs. -6,3; $p=0,065$) und prostataspezifischer QoL (0,6 vs. -5,3; $p=0,08$). Die Berechnung des geringsten Effektes, der für den Patienten bedeutsam sein würde (MID; minimally important difference) ergab, dass die Scores für FACT-P, FACT-G, FACIT-F durch Yoga bedeutsam verbessert wurden. Bei weiterer Substratifikation dieser Skalen unter Verwendung der MID, ergaben sich in der Yoga-Gruppe Verbesserungen bei den FACT-P-Scores für physisches, soziales und funktionelles Wohlbefinden sowie der EPIC-Sexualfunktion.

Immunzellen

Die Daten zu Immunzellen wurden durch Erstellen eines Plots mittels t-verteilter stochastischer Nachbar-einbettung (tSNE) gewonnen. Eine globale t-SNE-Abbildung der mononukleären Zellen des peripheren Blutes wurde unter Verwendung eines 12 Parameter Durchflusszyto-

metrie-Panels erhalten. Anhand des tSNE-Algorithmus, ergaben sich qualitativ phänotypische Unterschiede zwischen der Yoga-Gruppe und der Kontrollgruppe. Ferner wurden die Populationen an T-Zellen, natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) und myeloider Suppressorzellen (MDSC) erfasst. In der Yoga-Gruppe wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe ein höheres IFN- γ -Ansprechen in peripheren zytotoxischen CD4⁺ ($p=0,007$) und CD8⁺ ($p=0,004$) Zellen registriert. Regulatorische T-Zellen ($p=0,029$) und MDSC ($p=0,002$) waren in der Yoga-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert. Das deutete auf eine erhöhte Antitumoraktivität bei den Yoga praktizierenden Patienten hin. Eine erhöhte Expression des Fc-gamma-Rezeptor III ($p=0,041$) und des IFN- γ ($p=0,026$) in NK-Zellen weisen auf stabiles Immunansprechen wie auch Antitumoraktivität hin.

Zytokine

In der Yoga-Gruppe wurde eine statistisch signifikante Expressionsabnahme inflammatorischer Zytokine vermerkt, und zwar des Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktors (G-CSF): 0,55, $p=0,032$, des Chemokins MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1: 0,22, $p=0,044$) und des FMS-ähnlichen Tyrosinkinase-3-Liganden (Flt-3)-Ligand: 0,91, $p=0,053$. Red. ◀

Kaushik D, Shah PK, Mukherjee N. et al. 2021. Effects of yoga in men with prostate cancer on quality of life and immune response: a pilot randomized controlled trial. Prostate Cancer Prostatic Dis <https://doi.org/10.1038/s41391-021-00470-w>

Intermediärrisiko-Prostatakrebs

Verbessertes Modell der Stratifikation

Phänotypen eines Intermediärrisiko-Prostatakarzinoms (IR-PCa) umfassen einen Spielraum von günstig bis ungünstig. Die National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Kriterien sind fähig, zwischen solchen Gruppen zu unterscheiden. Aktuell wurde angestrebt, diese Stratifikation zu verbessern.

Die Analysenkohorte bestand aus radikal prostatektomierten Patienten mit IR-PCa (NCCN günstig: 2.015 vs. ungünstig: 2.033). Es wurden multivariable logistische Regressionsmodelle für die Prädiktion eines Upstaging und/oder Upgrading (Gleason-Grad-Gruppe [GGG] IV-V und/oder pT3 oder pN1) beim IR-PCa entwickelt, validiert und direkt mit der NCCN-IR-PCa-Stratifizierung verglichen.

Modellentwicklung

Das Basismodell (BM; Abb. A) beruht auf Alter, PSA-Spiegel, klinisches T-Stadium, Biopsie-GGG und dem Anteil positiver Biopsiestanzen. Im erweiterten Modell (EM; Abb. B) wurde von den zwei weiteren verfügbaren Variablen Prostatavolumen und BMI nur ersteres als ausreichend informativ erachtet.

Testen des Modells anhand der Validierungskohorte

Die aus der AUC (area under the curve) entnommenen Genauigkeits-

werte waren 71,4% vs. 74,7% vs. 66,8% für das BM, das EM bzw. die Stratifizierung nach NCCN-IR-PCa. Für die NCCN-IR-PCa-Stratifizierung basierte der Vergleich zwischen vorhergesagten und ermittelten Upstaging- und/oder Upgrading-Raten auf 2 Patienten-Subgruppen, da die Stratifizierung mit der NCCN nur 2 unterschiedlichen IR-PCa-Risikogruppen generiert werden können. Für diese 2 Risikogruppen waren die Abweichungen von den idealen Prädiktionen 4,3% und 7,1%. Die Kalibrierung des BM und EM erfolgte graphisch in Form von Quintilen für 5 gleich große Gruppen. Für das BM betrugen die Abweichungen 2,5%, 2,2%, 0,01%, 1,9% und 0,3% von der optimalen Vorhersage von der niedrigsten bis zur höchsten Wahrscheinlichkeit der Upstaging- und/oder Upgrading-Quintile. Für das EM waren die Abweichungen von den idealen Prädiktionen 3,4%, 3,6%, 2,4%, 4,6% und 3,7%. Der letzte Schritt des Testens bestand aus einer Entscheidungskurvenanalyse, die den Nettonutzen abbildete. Das BM wies einen Nettonutzen im Verhältnis zur NCCN-IR-PCa-

Stratifizierung auf. Das EM wies über alle Schwellenwahrscheinlichkeiten hinweg einen Nettobenefit im Verhältnis zur NCCN-IR-PCa-Stratifizierung auf.

Bei einem Cutoff von 29,5% für das BM und einem Cutoff von 29,3% für das EM resultierten fast die gleiche Anzahl Patienten mit einem IR-PCa unterhalb des Cutoff wie für das NCCN-IR-PCa: Mit dem BM lagen 1.008 Patienten unterhalb der Schwelle von 29,5%. Von ihnen waren 184 (18,3%) fehlklassifiziert. Mit dem EM waren es 1.004 Patienten – davon 165 (16,4%) fehlklassifiziert. Für die Stratifikation des NCCN-IR-PCa ergaben sich 201 (20,1%) Fehlklassifizierungen.

Auch bei Verwendung eines Anwender-definierten niedrigeren Cutoff-Wertes von 28,0% ergab sich sowohl für das BM als auch für das EM eine Abnahme des Anteils fehlklassifizierter Patienten (17,8% bzw. 15,5%). Umgekehrt führt ein höherer Cutoff von 33,0% zu 20,1% bzw. 20,2% Missklassifizierungen.

Red. ◀

Stolzenbach LF, Nocera L, Collà-Ruvolo C, et al. 2021. Improving the stratification of patients with intermediate-risk prostate cancer. Clin Genitourin Cancer 19:e120-e128.

• Mit beiden neu entwickelten und validierten Modellen werden bessere Unterscheidungen des Risikos für ein Upstaging und/oder Upgrading erreicht als mit der NCCN-Stratifizierung für Intermediärrisiko-Prostatakrebs.

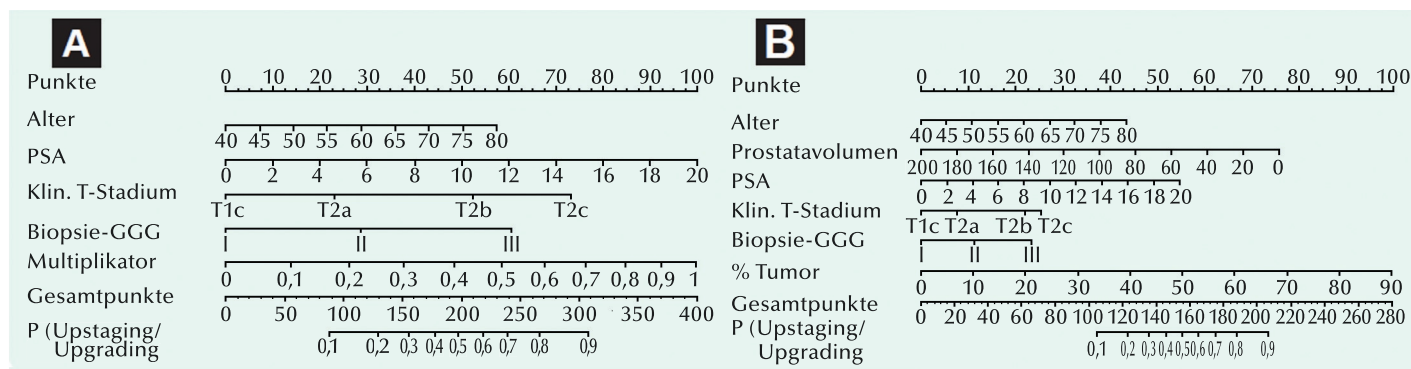


Abb.: Basismodell (A) und erweitertes Modell (B) zur Prädiktion der Wahrscheinlichkeit des Upstagings und/oder Upgradings bei der radikalen Prostatektomie: Finde die Werte eines Patienten auf jeder Achse für Variable und bestimme die Punkte anhand einer vertikalen Linie auf der Punkteachse. Addiere die Punkte aller Variablen und verbinde die Summe auf der Gesamtpunkte-Achse vertikal mit der Linie P (Upstaging/Upgrading).

Metastatisierter kastrationsresistenter Prostatakrebs

Nivolumab plus Docetaxel bei chemotherapienaiven Patienten

Docetaxel hat immunstimulatorische Effekte, die bei Prostatakrebs einem Immunansprechen in der Tumormikroumgebung förderlich sein könnten. Dies begründet dessen Kombination mit Nivolumab für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC).

• Die Finalanalyse der Kohorte B in CheckMate 9KD hat bei Männern mit chemotherapie-naivem mCRPC für Nivolumab plus Docetaxel klinische Aktivität unabhängig von einer vorausgegangenen neuen Hormontherapie, dem defekte Homologe-Rekombination (HRD)-Status oder der Tumormutationslast nachgewiesen.

• Neue Sicherheits-signale traten nicht auf, doch die Überwachung immunvermittelter unerwünschter Ereignisse bei dieser Kombination bei mCRPC-Patienten scheint geboten.

In der CheckMate-9KD-Studie auf Phase-II-Ebene, wurden 84 chemotherapie-naive mCRPC-Patienten mit 2 vorausgegangenen neuen Hormontherapien (NHT) und laufender Androgendeprivationstherapie mit Nivolumab 360 mg und Docetaxel 75 mg/m² alle 3 Wochen mit Prednison 5 mg zweimal täglich (10 Zyklen) und dann Nivolumab 480 mg alle 4 Wochen (2 Jahre). Die koprimären Endpunkte waren die objektive Ansprechrate (ORR) und die PSA-Ansprechrate (PSA50-RR; 50%ige Abnahme von Baseline).

Studienkohorte

Vierundachtzig Männer mit mCRPC erhielten Nivolumab plus Docetaxel. Die meisten Patienten (64,3%) waren zuvor in der kastrationsresistenten Situation mit NHT Enzalutamid (28,6%), Abirateron (20,2%) oder beiden (14,3%) behandelt worden. Die mediane Therapiedauer für Nivolumab und Docetaxel betrug 7,2 (0,0–22,1) bzw. 5,2 (0,0–7,6) Monate. Als mediane Anzahl Do-

sierungen wurde 11,0 (1–27) bzw. 8,0 (1–10) registriert. Das mediane Follow-up betrug 15,2 Monate.

Koprimäre Endpunkte

Unter 45 behandelten Patienten mit zu Baseline messbarer Krankheit, wurde eine bestätigte ORR von 40,0% erreicht (davon 1 Komplettansprechen und 17 partielle Ansprechen). Die mediane Zeit bis zum objektiven Ansprechen betrug 2,0 (1,6–7,3) Monate und die mediane Ansprechdauer 7,0 Monate. Unter 81 PSA-bewertbaren Patienten, erreichte die bestätigte PSA50-RR 46,9% und die bestätigte PSA30-RR 58,0%. Bei allen 84 behandelten Patienten, betrug das mediane radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS) 9,0 Monate (Abb. A) und das mediane OS 18,2 Monate (Abb. B).

Untergruppen

In Untergruppen mit oder ohne vorausgegangener NHT, erreichte die bestätigte ORR bei Patienten mit zu Baseline messbarer Krankheit

38,7% bzw. 42,9%. Die bestätigten PSA50-RR und PSA30-RR waren 39,6% vs. 60,7% bzw. 52,8% vs. 67,9% bei den PSA-bewertbaren Patienten. Das rPFS betrug 8,5 vs. 12,0 Monate und das mediane Gesamtüberleben 16,2 Monate vs. nicht erreicht.

Die defekte homologe Rekombination (HRD)-Status wie auch die Tumormutationslast hatten keinen wesentlichen Einfluss auf die Effektivität.

Sicherheit

Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (BBUE) hatten 95,2% aller behandelten Patienten: Am häufigsten waren Fatigue (39,3%), Diarrhö (35,7%) und Alopezie (34,5%). Grad-3/4-BBUE kamen bei 47,6% Patienten vor – am häufigsten Neutropenie (16,7%). Schwerwiegende BBUE jeden Grades und der Grade 3/4 traten bei 26,2% aller behandelten Patienten auf. Hierbei war Pneumonitis (4,8%) das häufigste Ereignis. Bei 29,8% bzw. 14,3% aller behandelten Patienten führten BBUE jeden Grades und der Grade 3/4 zum Absetzen von einer oder beiden Studienmedikationen. Häufigster Auslöser für einen Absetzen war Pneumonitis. Häufigste BBUE waren Hautausschlag (10,7%), Pneumonitis (9,5%) und Hypothyreoidismus (6,0%). Das häufigste immunvermittelte unerwünschte Ereignis der Grade 3/4 war Pneumonitis (4,8%). Von 3 Todesfällen wurden Nivolumab 1 Fall von Pneumonitis und Docetaxel 2 Fälle von Pneumonie zugesprochen. Red. ◀

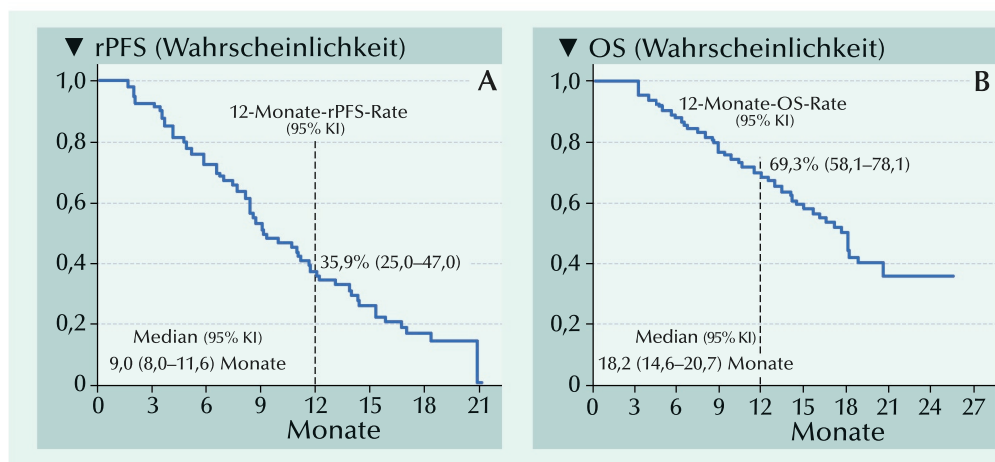


Abb.: Kaplan-Meier-Plots (A) des radiographischen progressionsfreien Überlebens (rPFS) und (B) des Gesamtüberlebens (OS) bei allen behandelten Patienten.

Fizazi K, Mella PG, Castellano D, et al. 2022. Nivolumab plus docetaxel in patients with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: results from the phase II CheckMate 9KD trial. Eur J Cancer 160:61–71.

Anzeige

Tiefes PSA-Ansprechen nach Zugabe von Apalutamid zu laufender ADT und langfristiger klinischer Benefit in SPARTAN

In der placebokontrollierten SPARTAN-Studie zum nicht metastasierten kastrationsresistenten Hochrisiko-Prostatakarzinom (nmCRPC) wurden mit Apalutamid plus Androgendeprivationstherapie (ADT) signifikante Verbesserungen des metastasenfreien Überlebens (MFS), des Gesamtüberlebens (OS) und der Zeit bis zur prostataspezifischen Antigen (PSA)-Progression erzielt. Die Beziehung zwischen Ergebnissen der PSA-Kinetik und molekularen Unterarten in SPARTAN sollten ermessens werden.

• In der SPARTAN-Studie wurden nach 6 Monaten der Behandlung mit Apalutamid plus ADT bei der Mehrheit der Patienten mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom rasche, tiefe und anhaltende PSA-Ansprechen erreicht.

• Apalutamid erzielte unabhängig vom molekularen Subtyp ein robustes PSA-Ansprechen.

• Das Erreichen eines frühzeitigen PSA-Ansprechens mit Apalutamid war mit kurz- und langfristigen Benefits assoziiert.

Die Post-hoc-Analyse der mit Apalutamid oder Placebo (806 bzw. 401) plus ADT behandelten nmCRPC Patienten diente der Ermittlung der Assoziation zwischen PSA-Kinetik und dem MFS, dem OS, der Zeit bis zur PSA-Progression wie auch molekularen Subtypen wurde anhand von Landmark-Analysen und Kaplan-Meier-Methoden ausgewertet.

Verbesserung der PSA-Kinetik mit Apalutamid

Bis nach 3 Monaten hatten die meisten Patienten mit Apalutamid einen PSA-Abfall vs. einen PSA-Anstieg mit Placebo. Die mediane Zeit bis zum PSA-Nadir mit Apalutamid betrug 7,4 Monate. Mithin wurde der Schwerpunkt in den folgenden Analysen der PSA-Kinetik auf die ersten 6 Monate der Studienbehandlung gelegt.

Die mit Apalutamid behandelten Patienten erreichten nach 6 Monaten mehrheitlich (90%) die im Protokoll definierte primäre

PSA-Reduktion von 50% – median nach einem Monat. Ein tiefes PSA-Ansprechen von 90% oder einem PSA von 0,2 ng/ml wurde von 57% bzw. 32% der Patienten, nach 6 Monaten der Apalutamid-Behandlung erreicht. Im Placeboarm erreichten nur 1,5% der Patienten in 6 Monaten eine 50% PSA-Reduktion.

Das beste PSA-Ansprechen mit Apalutamid wurde bereits innerhalb von 3 Monaten erreicht, wobei die mediane PSA-Veränderung ab Baseline nach 3 Monaten ein Plateau erreichte. Die beste 50%ige und tiefe 90%ige PSA-Reduktion bzw. ein PSA von 0,2 ng/ml wurden bei der Mehrheit der ansprechenden Patienten schon nach 3 Monaten festgestellt.

PSA-Ansprechen bei molekularen Subtypen

Die meisten Patienten in beiden Behandlungsarmen (75% Apalutamid, 72% Placebo) hatten eine PSA-Verdopplungszeit von 6 Monaten. Die mediane Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung betrug >6,6 Jahre. Bei den anhand eines Genomklassifizierers in Hoch-/Niedrigisiko und basal/luminal Subtypen stratifizierten Patienten des Apalutamid-Arms war die PSA-Kinetik über alle Subtypen und der über alle Patientenpopulationen hinweg vergleichbar.

Assoziation der Ergebnisse mit dem PSA-Ansprechen

Bei den mit Apalutamid behandelten Patienten, die nach 6 Monaten (landmark time) ein bestätigtes PSA-Ansprechen erreicht hatten, bestand die Assoziation mit einer verlängerten Zeit bis zur PSA-Progression, mit dem

OS und mit dem MFS. Bei Erreichen eines 50%igen und eines 90%igen PSA-Abfalls bzw. eines PSA von 0,2 ng/ml verlängerte sich die Zeit bis zur PSA-Progression von 13,9, 22,1 und 25,8 Monaten auf 55,3, 55,3 Monate und nicht erreicht sowie das mediane OS von 53,8, 55,3 und 59,1 Monaten auf 73,9, 73,9 und 73,9 Monate (Abb.).

Auch die Assoziation zwischen dem Erreichen der 50%igen PSA-Reduktion und verbessertem MFS erlangte statistische Signifikanz. Bei Erreichen eines tiefen PSA-Ansprechens von 90% oder einem PSA von 0,2 ng/ml war auch das MFS signifikant verbessert. Das mediane MFS verlängerte sich von 29,1 oder 30,0 Monaten auf 40,5 bzw. 40,5 Monate.

Auch zwei Niveaus zunehmend tieferen PSA-Ansprechens, wie die Reduktionen um 50–<90% oder 90% waren gegenüber einem PSA-Abfall <50% mit vermehrten Effektivitätsverbesserungen assoziiert. Patienten, die eine PSA-Reduktion von 50 bis <90% erlangten, hatten eine längere mediane Zeit bis zur PSA-Progression und dem OS (22,4 bzw. 55,8 Monate) als jene mit einer PSA-Reduktion <50% (13,9 bzw. 53,8 Monate). Das Erreichen einer tiefen PSA-Reduktion von 90% nach 6 Monaten war signifikant mit einer verlängerten Zeit bis zur PSA-Progression, des MFS und des OS assoziiert. Dieser Zusammenhang war bereits 3 Monate nach Behandlungsbeginn ersichtlich und blieb auch nach 12 Monaten gleich. Red. ◀

Saad F, Small EJ, Feng FY, et al. 2022. Deep prostate-specific antigen response following addition of apalutamide to ongoing androgen deprivation therapy and long-term clinical benefit in SPARTAN. Eur Urol 81:184-192.

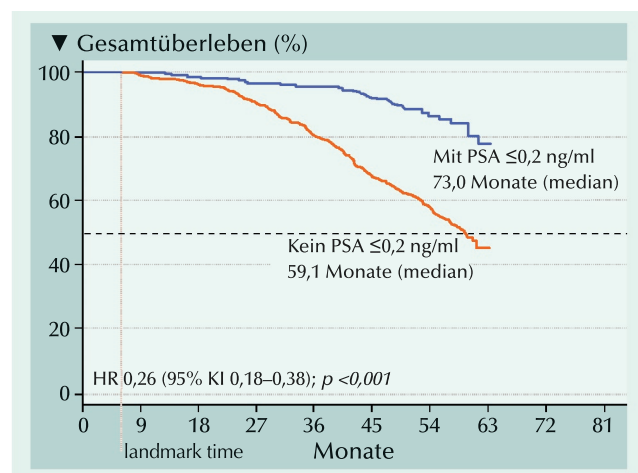


Abb.: Gesamtüberlebensrate der Patienten mit einem PSA-Wert ≤ 0,2 ng/ml, nach 6 Monaten Behandlung mit Apalutamid plus Placebo (landmark time).

Hochrisiko-Prostatakarzinom (HR-PCa)

Die intraprostatistische Immunumgebung wird nach körperstereotaktischer Bestrahlung von myeloiden Zellen dominiert

Das Verständnis des Effekts von Strahlentherapie auf das intratumorale Immungleichgewicht ist unzureichend. Hinderlich optimale Studiendesigns, die Strahlentherapie mit Immuncheckpoint-Blockade kombinieren. Bei Patienten sollte das intratumorale Immungleichgewicht in der malignen Prostata nach körperstereotaktischer Bestrahlung (SBRT) charakterisiert werden.

Patienten (n=16) mit nicht metastasiertem HR-PCa mit vergleichbarem Gleason-Grad unterzogen sich der radikalen Prostatektomie mit (n=9) oder ohne (n=7) neoadjuvante SBRT in 3 Fraktionen von 8 Gy über 5 Tage bis 2 Wochen vor der Operation. Aus frisch reseziertem Prostatagewebe wurden Einzelzellsuspensionen aufbereitet und nach hauptsächlich lymphoiden und myeloiden Untergruppen immunphänotypisiert.

Das erforderliche Minimum von 2000 lebensfähigen CD45⁺ Zellen wurde von allen Gewebepro-

ben erreicht. Nach der SBRT waren myeloide Zellen in der CD45⁺ Population angereichert. Die Unterschiede bei den Anteilen der intermediären CD14⁺/hochCD16⁺DR⁺ Monozyten/Makrophagen waren mit und ohne SBRT gleich. Umgekehrt war die Gesamtlymphozytenzahl nach der SBRT (51,6% vs 74,5%) dezimiert, darunter weniger CD3⁺ T-Zellen (35,2% vs. 60,9%), obwohl das CD4/CD8 Verhältnis gleich war (0,63 vs. 0,61). Die Spiegel von PD-1⁺ auf CD8⁺ T-Zellen oder PD-L1⁺ auf myeloiden Zellen waren durch die Behandlung nicht wesentlich beeinträchtigt, da beide den Wechsel

in ihrer jeweiligen Grundgesamtheit widerspiegeln, z.B. abnehmende CD8⁺ und zunehmende myeloide Zellen mit einer Nettoabnahme des PD-1/PD-L1-Verhältnisses (1,56 vs. 3,32). Im Kern zeigte das Immuninfiltrat bei Prostatakrebs zwei Wochen nach der SBRT Veränderung von Lymphoid zu Myeloid. Die Immunprofile waren in bestrahlten verglichen mit nicht bestrahlten Prostatatumoren insgesamt auch auffallend weniger gleichförmig. Red. ◀

Nickols NG, Ganapathy E, Nguyen C, et al. 2021. The intraprostatic immune environment after stereotactic body radiotherapy is dominated by myeloid cells. Prostate Cancer Prostatic Dis 24: 135–139.

• SBRT ist im Immuninfiltrat des Prostatatumors treibende Kraft für eine signifikante Veränderung von Lymphoid zu Myeloid.

• Dies könnte insbesondere bei Prostatakrebs von Interesse sein, wenn SBRT mit einer Immuntherapie kombiniert wird.

Hochrisiko-Prostatakarzinom (HR-PCa)

Körperstereotaktische Bestrahlung vor robotischer Prostatektomie

Zahlreiche Patienten mit HR-PCa benötigen nach der radikalen Prostatektomie (RP) eine adjuvante oder Salvage-Strahlentherapie. Eine präoperative körperstereotaktische Bestrahlung (SBRT) vor der RP könnte solchen Patienten nachfolgende länger dauernde Bestrahlungsregime ersparen. Die Sicherheit einer Kombination von SBRT mit robotischer RP bei Patienten mit HR-PCa wurde untersucht.

Sieben Patienten mit HR-PCa erhielten 31–45 Tage vor der robotischen RP mit pelviner Lymphadenektomie eine SBRT der Prostata und der Samenbläschen mit insgesamt 25 Gy (n=3) oder 30 Gy (n=4) in fünf täglichen Fraktionen. (QOL)

Vom Arzt ermittelte unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (AE), die in der Post-SBRT-Periode auftraten, waren mild – am häufigsten Grad-1-Zystitis. Alle sieben Patienten erlitten zumindest ein Grad-2-GU-Ereignis in der akuten Post-SBRT-Periode (0–1 Monat) – am häufigsten erektile Dysfunktion (100%). Harnin-

kontinenz war innerhalb von 2–5 Monaten nach der RP das einzige GU-AE Grad ≥3. Zwei GI-AE betrafen hämorrhoidale Blutungen Grad 1 und Grad 2.

Patientenberichtete Lebensqualität (QoL)

Patient reported QOL scores closely mirrored physician assessments of toxicity. Der AUA-Gesamtscore stieg von Baseline innerhalb eines Monats nach beendeter SBRT an und erreichte seinen Höchststand innerhalb von 2–5 Monaten nach der RP. Der AUA-Score korrelierte eng mit dem EPIC-Inkontinenzscore, der von Baseline 0–1 Monate nach der RP anstieg und zwischen

2–5 Monaten den Höchststand erreichte. Darmbeschwerden waren mild und gipfelten innerhalb eines Monats nach der RP, um dann zu Baseline zurückzukehren.

Onkologische Ergebnisse

Bei je einem Patienten der Behandlungsarme kam es zum biochemischen Rezidiv. Keiner hatte Fernmetastasen auf CT-Scans des Thorax, des Bauchs und des Beckens oder auf Radionuklid-Scans der Knochen. Mit Behandlung erreichten beide ein nicht detektierbares PSA. Red. ◀

Liveringhouse C, Sim A, Yamoah K, et al. 2021. Phase I dose escalation trial of stereotactic radiotherapy prior to robotic prostatectomy in high risk prostate cancer. Rep Pract Oncol Radiother 26:188–195.

• Eine SBRT ist bei Patienten mit HR-PCa vor der robotischen radikalen Prostatektomie sicher durchführbar.

• Die Schwere akuter GU-Toxizität mit präoperativer SBRT kann schlimmer sein als die radikale Prostatektomie selbst, während die GI-Toxizität milder war.

AUA = American Urology Association Symptom Index
EPIC = Expanded Prostate Cancer Index Composite

Roboterassistierte Nephrektomie bei Nierentumoren und komplexen renalen Fehlbildungen

Benjamin Hager, Stefan Kliebisch, Karl Weingärtner, Vahudin Zugor, David Kajaia

Klinik für Urologie, Kinderurologie und roboterassistierte minimalinvasive Urologie, Sozialstiftung Bamberg



Dr. med.
Benjamin Hager,
Klinik für Urologie,
Kinderurologie und
roboterassistierte
minimalinvasive
Urologie, Bamberg

Einleitung

Die Behandlung des Nierenzellkarzinoms hat sich in den letzten Jahrzehnten erheblich gewandelt. Mit der Entwicklung der Laparoskopie und schließlich der roboterassistierten Laparoskopie konnte die Morbidität der radikalen Nephrektomie im Vergleich zur offen-chirurgischen Operation gesenkt werden [1]. Diese Erkenntnis wird mittlerweile auch in den aktuellen Leitlinienempfehlungen der EAU und der AWMF berücksichtigt. So soll die Nephrektomie in Abhängigkeit vom Lokalbefund, minimal-invasiv erfolgen. Es stellt sich jedoch die Frage, ob sich das in Anbetracht einer schwierigen Anatomie umsetzen lässt.

In diesem Artikel präsentieren wir zwei Nierenzellkarzinom-Fälle, die trotz schwieriger anatomischer Verhältnisse, roboterassistiert-laparoskopisch operiert wurden. Damit kann verdeutlicht werden, welche Möglichkeiten mittlerweile durch den Einsatz eines Operationsroboter-Systems bestehen.

1. Fallbericht:

Ein 78-jähriger Patient (Karnofsky Index 80%) wurde aufgrund zweier rechts-

seitiger Nierentumore zur Operation vorgestellt. Da es sich um eine Hufeisenniere handelte, sollte primär die Frage der Operabilität geklärt werden. Die Tumore, jeweils ca. 3,2 cm groß, waren ein Zufallsbefund im Rahmen einer urologischen Untersuchung bei Miktionsbeschwerden. Zusätzlich fielen multiple Blasensteine und ein erhöhter PSA-Wert von 10 ng/ml auf.

Die **Abbildungen 1 und 2** zeigen die beiden Nierentumore und die anatomische Situation in der durchgeführten Computertomographie.

Weitere Vorerkrankungen bestanden bei dem ansonsten beschwerdefreien Patienten nicht. Es erfolgte schließlich eine roboterassistierte rechtsseitige Nephrektomie mit Isthmusrücktrennung. Von einem nieren-erhaltenden Vorgehen musste aufgrund der zentralen Lage der Tumore abgesehen werden. Wir nutzten das DaVinci®-Operationsroboter-System. Die Operation konnte komplikationslos durchgeführt werden. Die Schnitt-Naht-Zeit lag bei 145 min. Ein signifikanter Blutverlust mit der Notwendigkeit einer Transfusion trat nicht auf. Der postoperative Verlauf war ohne besondere Vorkommnisse, und der Patient konnte bereits am 5.

Tag nach Operation unsere Klinik in die ambulante Weiterbetreuung verlassen. Hinsichtlich der Blasensteine und des erhöhten PSA-Wertes empfahlen wir eine Kontrolle mit ggf. weiterer diagnostischer Abklärung und bei Ausschluss von Malignität die Sanierung der Blasensteine in Kombination mit einer transurethralen Resektion der Prostata.

Histopathologisch wurden schließlich zwei klarzellige Nierenzellkarzinome (Größe: 4,0 und 4,5 cm) diagnostiziert. Die Resektionsränder waren tumorfrei.

2. Fallbericht:

Eine 72-jährige Patientin (Karnofsky Index 90%) stellte sich mit einem rechtsseitigen Nierentumor der Beckenniere zur Operation vor. Es bestanden folgende Vorerkrankungen: arterielle Hypertonie, Nabelbruch und ein Zustand nach Sakrokolpopexie bei Beckenbodenschwäche nach zwei Spontangeburt. Die körperliche Untersuchung war unauffällig.

In der Computertomographie bestand der V.a. ein ca. 5,9 cm messendes Nierenzellkarzinom im Mittel- bis Obergeschoss der rechten Niere

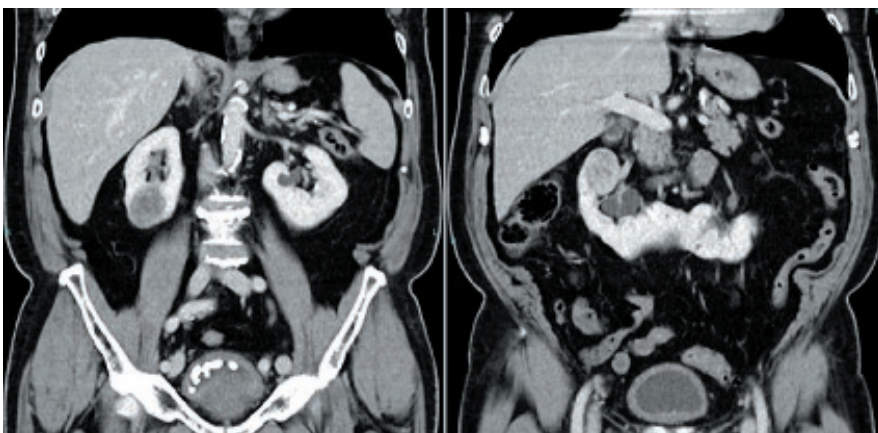


Abb. 1: Computertomographie coronare Ansicht mit Darstellung der zwei Nierentumore bei Hufeisenniere.



Abb. 2: Computertomographie transversale Ansicht mit Darstellung des Isthmus der Hufeisenniere.

(Abb. 3). Die Niere war atypisch im Becken gelegen und nach ventral malrotiert. Der Tumor wies ein expansives Wachstum in das rechtsseitige Retroperitoneum und den direkt angrenzenden Musculus psoas major auf. Zusätzlich bestand eine Verlagerung der rechten Ovarialvenen. Anhalt für Lymphknotenmetastasen bestand nicht. Komplizierend kamen atypische Abgänge, sowie Verläufe der rechten Nierenarterie und Nierenvene hinzu. Die Computertomographie des Thorax zeigte keine metastasensuspekten Befunde.

Es erfolgte eine roboterassistierte laparoskopische Nephrektomie der tumortragenden rechtsseitigen Beckenniere. Dies war aufgrund der Lage, sowie der Gefäßversorgung erheblich erschwert. Durch die Visualisierbarkeit und die artikulierende Beweglichkeit der Instrumente konnte jedoch eine präzise Präparation und letztendlich erfolgreiche Operation realisiert werden (Abb. 4). Die Schnitt-Naht-Zeit lag bei 140 Minuten. Der postoperative Verlauf war komplikationslos.

Die histopathologische Untersuchung hat ein klarzelliges Nierenzellkarzinom nachgewiesen. Die Schnittränder waren tumorfrei.

Diskussion

Es konnte mittlerweile in mehreren Studien gezeigt werden, dass die Fallzahl durchgeführter Operationen eines Klinikums bzw. eines Operateurs einen positiven Einfluss auf die perioperativen Ergebnisse hat [2]. Peyronnet et al. [3] zeigte diesen Zu-

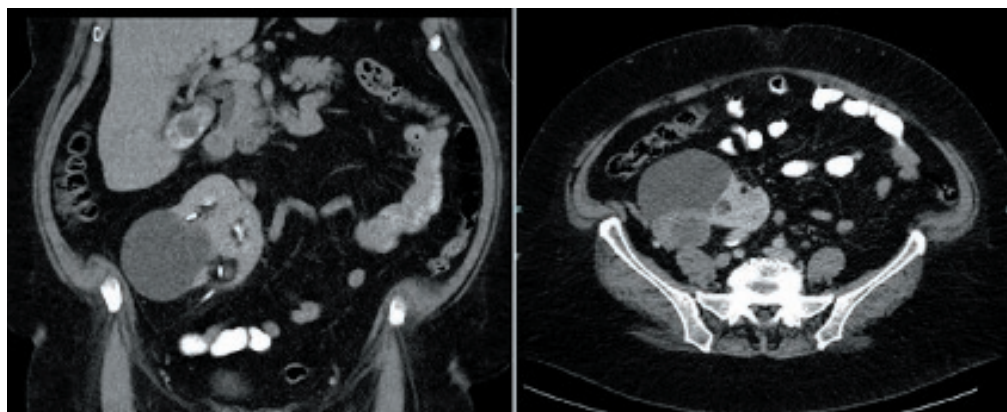


Abb. 3: Computertomographie des Abdomens mit Beckenniere und Nierentumor (links: coronare rechts: transversale Ansicht).

sammenhang in einer retrospektiven Studie über die roboter-assistierte partielle Nephrektomie. Hierbei wurden die Operateure in 4 Kategorien eingeteilt: „low surgical volume (SV)“ (<7/Jahr), „moderate SV“ (7-14/Jahr), „high SV“ (15-30/Jahr) und „very high SV“ (>30/Jahr). Mit jeder höheren Kategorie sank die Dauer der Operation, die R1-Rate, die postoperativen Komplikationen und die Länge des Klinikaufenthaltes.

Der Erfahrungsgewinn, welcher mit der Verbesserung der perioperativen Morbidität und Mortalität einhergeht, ermöglicht es letztendlich auch komplexe Fälle roboterassistiert realisieren zu können.

Die beiden präsentierten Fallbeispiele zeigen exemplarisch, welche Möglichkeiten mittlerweile durch die roboterassistierte Laparoskopie bestehen. Die bereits in vorherigen Arbeiten [4] skizzierten Vorteile des OP-Robotersystems im Vergleich zur konventionellen Laparoskopie kom-

men hier deutlich zum Tragen. Unserer Ansicht nach lassen sich solch komplexe Operationen auch erst dadurch realisieren.

Fazit

Zusammenfassend zeigen die beiden Fälle, dass die Leitlinienempfehlungen, im Hinblick auf ein zu favorisierendes Vorgehen, auch bei anatomisch schwierigen Fällen umgesetzt werden können. Es bedarf hierfür jedoch eines eingespielten Teams mit großer Erfahrung, um hier eine für den Patienten erfolgreiche Operation durchführen zu können. Die Vorteile, die ein Robotersystem (in diesem Fall das DaVinci-System®) gegenüber der konventionellen Laparoskopie bietet, kommen gerade in komplexen Szenarien zum Tragen.

Korrespondenzadresse: Dr. med. Benjamin Hager, Klinik für Urologie, Kinderurologie und roboter-assistierte minimalinvasive Urologie, Bugerstrasse 80, 96049 Bamberg.

Literatur:

- [1] MacLennan S, Imamura M, Lapitan MC, et al. 2012. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. Eur Urol 62:1097-1117.
- [2] Xia L, Pulido JE, Chelluri RR, et al. 2018. Hospital volume and outcomes of robot-assisted partial nephrectomy. BJU Int 121:900-907.
- [3] Peyronnet B, Tondut L, Bernhard JC, et al. 2018. Impact of hospital volume and surgeon volume on robot-assisted partial nephrectomy outcomes: a multicentre study. BJU Int 121:916-922.
- [4] Kajaia D, Hager B, Kliebisch S, et al. 2021. [Robot-assisted laparoscopic bladder diverticulum resection (RABDR)]. Aktuelle Urol, doi: 10.1055/a-1327-5509.

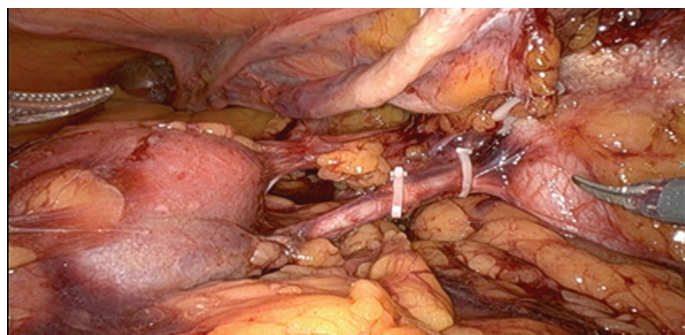


Abb. 4: Intraoperatives Bild des Situs.



Prof. Dr. med. Vahudin Zugor, Chefarzt Klinik für Urologie, Kinderurologie und roboterassistierte minimalinvasive Urologie, Bamberg

Metastasiertes klarzelliges Nierenzellkarzinom

Real-World-Überlebensdaten bei Immuntherapie, zielgerichteter Therapie oder Kombinationstherapie in der Erstlinie

In klinischen Studien wurde bei Patienten mit metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom (NZK) bei einer Erstlinienimmuntherapie (IT) und einer Kombination aus IT und zielgerichteter Therapie (ZT) im Vergleich zu einer Erstlinien-ZT ein Benefit des Gesamtüberlebens (OS) nachgewiesen. Ob sich diese Ergebnisse auf Real-World-Kohorten außerhalb klinischer Studien verallgemeinern lassen, ist allerdings nicht untersucht worden. Diesbezüglich sollten Gesamtüberlebensvergleiche zwischen ZT, EIT und Kombinationsregimen mit ZT und IT in der Erstlinie bei einer Real-World-Kohorte Patienten mit metastasiertem klarzelligem NZK angestellt werden.

• Sowohl die Erstlinienbehandlung mit Immuntherapien als auch die mit Kombinationsregimen aus zielgerichteter Therapie und Immuntherapie waren bei Patienten mit metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom gegenüber einer zielgerichteten Erstlinientherapie mit verbessertem Gesamtüberleben assoziiert.

• Diese Ergebnisse sind denen in unlängst veröffentlichten klinischen Studien vergleichbar, und sie bestärken die Zuversicht auf eine breite Orientierung an den Ergebnissen außerhalb des Umfelds einer klinischen Studie.

Für die retrospektive propensity-matched Kohortenstudie wurden in der nationalen Krebsdatenbank NCDB der Jahre 2015 bis 2017 insgesamt 5.872 Patienten mit metastasiertem klarzelligem NZK identifiziert, die – ohne nach einem klinischen Studienprotokoll behandelt worden zu sein – eine ZT, eine IT oder eine Kombination von ZT und IT (ZT/IT) als Erstlinienbehandlung erhalten hatten.

Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben vom Zeitpunkt der Diagnosestellung bis zum Tod oder der Zensurierung beim letzten Follow-up. Die Überlebensanalysen erfolgten 1:1:1 nach einem Nearest-Neighbor Caliper Matching der Propensity-Score.

Studienpopulation

Die Studienpopulation umfasste 5.872 Patienten, von denen 4.755

Patienten (81%) in der Erstlinie eine ZT, 638 (11%) eine IT und 479 (8%) eine ZT/IT erhalten hatten.

Die Häufigkeit der Behandlung mit ZT nahm während des Studienzeitraums ab, während die Behandlung mit IT oder ZT/IT zunahm. Die mediane Zeit von der Diagnose bis zum Beginn der Therapie betrug 49 Tage.

Bei der 1:1:1 Nearest-Neighbor Caliper Matching wurde jedem Patienten der ZT/IT-Gruppe mit dem Matching-Algorithmus ein entsprechender Patient der beiden anderen Gruppen zugeordnet. Danach enthielt die 1.437-köpfige Population in jeder Behandlungsgruppe 479 Patienten.

Überlebensanalysen

Da a priori nach dem Matching keine Zwischengruppenunterschiede der Patienten- oder Tumorvariablen mit einem $p \leq 0,10$ vorlagen,

wurde für OS als dem primären Ergebnis eine univariable Cox-Proportional-Hazard-Regressionsanalyse durchgeführt. Die Analyse ergab, dass sowohl IT als auch ZT/IT bei Patienten mit metastasiertem klarzelligem NZK mit signifikant besserem OS assoziiert waren als ZT (IT-Gruppe: Hazard Ratio [HR], 0,60; $p < 0,001$; ZT/IT-Gruppe: HR, 0,74; $p = 0,005$). Mit der IT-Gruppe als Referenz, wurde für Patienten, die ZT/IT erhalten hatten, kein signifikanter Unterschied des OS registriert (HR, 1,24; $p = 0,08$).

In einer Sensitivitätsanalyse waren sowohl IT als auch die ZT/IT mit einem signifikant günstigeren OS als ZT assoziiert (IT Gruppe: HR, 0,70; $p = 0,006$; ZT/IT-Gruppe: HR, 0,76; $p = 0,01$). Mit der IT-Gruppe als Referenz, wurde kein signifikanter OS-Unterschied für Patienten registriert, die die ZT/IT erhalten hatten (HR, 1,06; $p = 0,60$).

Die 12-monatige OS-Rate erreichte 59% in der ZT-Gruppe, 73% in der IT-Gruppe und 68% in der ZT/IT-Gruppe (Abb.). Für die Patienten, die beim letzten Follow-up am Leben waren, betrug das mediane Follow-up 9,6 Monate.

Red. ◀

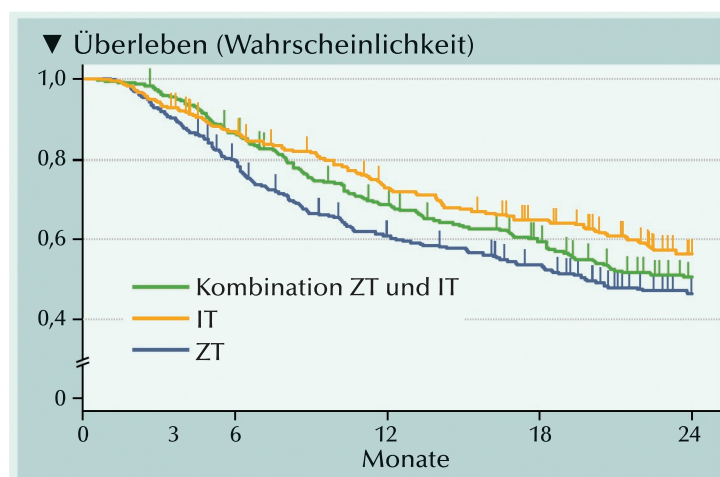


Abb.: Kaplan-Meier-Schätzungen für das Gesamtüberleben nach Behandlungsgruppe.

Chakiryan NH, Jiang DD, Gillis KA, et al. 2021. Real-world survival outcomes associated with first-line immunotherapy, targeted therapy, and combination therapy for metastatic clear cell renal cell carcinoma. JAMA Netw Open 4(5):e2111329.

Anzeige

Sicherheitsanalyse nach zweijähriger Anwendung eines oralen Testosteron-Undecanoat-Präparates bei hypogonadalen Männern

- Die orale TU-Formulierung ist eine Option für hypogonadale Männer und hat ein Sicherheitsprofil, das dem anderer zugelassener Testosteronpräparate entspricht.

- Es wurde insbesondere keinerlei Lebertoxizität nachgewiesen.

Bislang war das in den USA zugelassene Methyltestosteron die einzige orale Testosteronersatztherapie (TRT), die aufgrund starker Nebenwirkungen (u.a. Hepatotoxizität, Aromatisierung zu 17-Methylestradiol mit stark östrogener Wirkung) aber keine große medizinische Bedeutung erlangte. Das neue orale Testosteron-Undecanoat (TU) hatte bereits Wirksamkeit und kurzfristige Sicherheit in der Behandlung von Männern mit niedrigem Testosteronspiegel auf Phase-III-Ebene unter Beweis gestellt. Ergebnisse einer Erweiterungsstudie mit Sicherheitsdaten über zwei Jahre waren auf dem Endocrine Society Meeting ENDO 2021 präsentiert worden.

Das Sicherheitsprofil von oralem TU wurde anhand von zwei offenen Dosistitrationsstudien mit hypogonadalen Männern (Serumtestosteron ≤ 300 ng/dl) analysiert: S1 war eine randomisierte, 2-armige, 12-monatige Studie. S2 war eine langfristige Erweiterung für diejenigen, die S1 absolviert hatten. Nur Teilnehmer, die S1 absolviert und die Behandlung in S2 fortgesetzt hatten, wurden in den Analysen für volle zwei Jahre berücksichtigt. Die Sicherheit wurde mittels körperlicher Untersuchung, berichteten unerwünschten

Ereignissen und klinischen Laborparametern beurteilt.

An beiden Studien waren 86 Männer beteiligt. Der Testosteronspiegel erhöhte sich in 24 Monaten von 194 ng/dl auf 476 ng/dl. In 84% der Fälle wurde innerhalb von 90 Tagen ein Testosteronspiegel im eugonadalen Bereich erreicht. Er blieb über S2 in diesem Bereich.

Über beide Studien hinweg gab es keine klinisch bedeutsamen Veränderungen bei den Leberfunktionstests – alkalische Phosphatase/Aspartat-Aminotransferase/Alanin-Transaminase und Bilirubin.

Der PSA-Spiegel und das Prostatavolumen erhöhten sich anfangs moderat. Beide prostatabezogenen Endpunkte stabilisierten sich mit der Zeit. Der International Prostate Symptoms Score veränderte sich nicht signifikant. Die mittleren Erhöhungen des Hämatokrits und des systolischen Manschettenblutdrucks waren signifikant aber moderat (von 44,3 auf 46,6%, $p < 0,001$ bzw. (von 127,1 auf 131,8 mmHg, $p = 0,006$). Red. ◀

Swerdlhoff R, Kavoussi P, Gittelman M, et al. 2021. Safety analysis of an oral testosterone undecanoate (TU) formulation following 2 years of administration in hypogonadal men. J Endocr Soc 5(Suppl 1): A815–A816.

Assoziation der Sexualsteroidhormone mit der Mortalität bei Patienten mit COVID-19

- Ein niedriger SHBG-Spiegel war bei COVID-19-Patienten mit der Mortalitätsrate assoziiert.

- Bei Männern waren auch niedrige Spiegel an Gesamt- und freiem Testosteron mit der Mortalität assoziiert.

- Die Rolle von Testosteron und SHBG wie auch die Möglichkeit einer Hormonersatztherapie bei COVID-19 bedarf weiterer Untersuchungen.

Bei der Coronavirus-Erkrankung 2019 (COVID-19) werden Männer gravierender in Mitleidenschaft gezogen als Frauen. Studien haben mehrfach erkennen lassen, dass Androgen bei der unterschiedlichen Schwere des Krankheitsgeschehens eine Rolle spielen könnte. Aktuell sollte bei Patienten mit schwerer COVID-19 die Assoziation zwischen Sexualhormonspiegeln und Mortalität bewertet werden.

Für die Analyse wurden Patienten mit einer mittels reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion abgesicherten akuten schweren Infektion mit SARS-CoV-2 gewählt, die im März und April 2020 ins Krankenhaus eingewiesen worden und von der Amsterdam University Medical Centers COVID-19 Biobank prospektiv erfasst worden sind. Es handelte sich um postmenopausale Frauen (> 55 Jahre) und gleichaltrige Männer, mit einer Mortalitätsrate von 50% in beiden Gruppen. Zurückgelegte Plasmaproben wurden zur Bestimmung von Testosteron, Östradiol, Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG) und Albumin verwen-

det. Die Assoziation dieser Hormone mit der Mortalität bei Männern und Frauen wurde analysiert.

Die Analyse umfasste 16 Frauen und 24 Männer, von denen 7 (44%) bzw. 13 (54%) gestorben waren. Bei den verstorbenen Männern waren sowohl das Gesamt- als auch das freie Testosteron signifikant niedriger als bei den überlebenden (median 0,8 nmol/l vs. 3,2 nmol/l bzw. 33,2 pmol/l vs. 90,3 pmol/l). Der SHBG-Spiegel war sowohl bei Männern als auch bei Frauen, die gestorben waren, signifikant niedriger als der bei den Überlebenden (18,5 nmol/l vs. 34,0 nmol/l). Bei Frauen und Männern wurden zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten

keine unterschiedlichen Östradiolspiegel gefunden.

Die mediane Anzahl Tage seit dem ersten Auftreten von Krankheitssymptomen bis zum Tag der Blutabnahme betrug 11 (Interquartilbereich [IQR] 8,5–14), und die mediane Anzahl Tage zwischen Krankenhauseinlieferung und Blutabnahme war 2 (IQR 1–3). Die mediane Anzahl Tage von der Probenentnahme bis zum Sterbetag war 5 (IQR 2–9). Zwischen den Hormonspiegeln und dem Tag der Probenakquisition ließ sich keine Assoziation erkennen. Red. ◀

van Zeggeren IE, Boelen A, van de Beek D, et al. 2021. Sex steroid hormones are associated with mortality in COVID-19 Patients. Medicine 100:34(e27072).

Transdermales Testosteron minimiert eine arzneimittelinduzierte QT-Verlängerung

Die QT-Verlängerung birgt ein erhöhtes Risiko der Torsade-de-Pointes-Tachykardie und kann hierdurch Ursache des plötzlichen Herztodes sein. Höheres Alter ist bei Männern ein Risikofaktor, der auf erniedrigtem Serumtestosteron beruhen kann. Bei Männern im Alter ≥ 65 Jahren lässt sich mit transdermalem Testosteron einem medikamenteninduzierten Überschreiten der physiologischen intraventrikulären Erregungsdauer des Herzens (QT-Verlängerung) entgegenwirken [1]. Darüber hinaus wurde untersucht, ob diese Verringerung während einer frühen oder einer späten Phase der ventrikulären Repolarisation stattfindet [2].

Probanden im Alter von ≥ 65 Jahren ($n=13$) erhielten randomisiert sieben Tage lang täglich (I) transdermales Testosteron (tT) 100 mg am Morgen und orales Placebo abends oder (II) Placebogel morgens und orales Progesteron (oP) 400 mg abends oder (III) entsprechende Placebos jeweils morgens und abends. Am Morgen nach dem siebten Tag wurde mit Ibutilid 0,003 mg/kg i.v. behandelt und danach EKGs geschrieben. Die Effekte des tT und oP auf die Ibutilid-verursachte Verlängerung der frühen und späten ventrikulären Repolarisation wurden analysiert. Diese Intervalle waren auf dem EKG als die Strecke vom J-Punkt bis zum Apex der T-Welle (JTa) bzw. als Strecke vom T-Apex bis zum T-Ende (TaTe) definiert waren (Abb.).

Herzfrequenzen

Vor, nach wie auch eine Stunde nach der Ibutilid-Infusion war die mittlere Herzfrequenz jeweils während der tT-, oP- und Placebophase nicht signifikant verschieden.

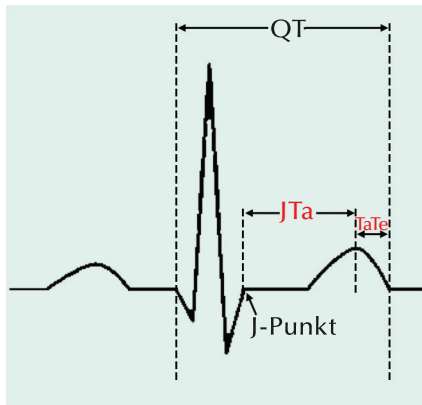


Abb.: Darstellung der frühen und späten ventrikulären Repolarisation auf einem normalen EKG.

Frühe ventrikuläre Repolarisation

Nach der Ibutilid-Infusion war die arzneimittelinduzierte Verlängerung der frühen ventrikulären Repolarisation (JTa) mit transdermalem Testosteron signifikant geringer als mit Progesteron oder Placebo. Progesteron hatte deutlich geringeren Effekt als transdermales Testosteron.

Späte ventrikuläre Repolarisation

Mit transdermalem Testosteron resultierte für die späte ventrikuläre Repolarisation (TaTe) eine der in der frühen Phase entsprechenden Verringerung der Repolarisationsverlängerung.

TaTe/QT: Maß für die transmurale Dispersion der Repolarisation

Transdermales Testosteron führte nach der Ibutilid-Infusion im Vergleich mit Progesteron und Placebo zur höchsten Abnahme des TaTe/Q-Verhältnisses. Progesteron hatte keinen signifikanten Einfluss auf das TaTe/QT-Verhältnis. Red. ◀

[1] Muensterman ET, Jaynes HA, Sowinski KM, et al. 2019. Effect of transdermal testosterone and oral progesterone on drug-induced QT interval lengthening in older men: a randomized, double-blind placebo-controlled crossoverdesign study. Circulation 140:1127–1129.

[2] Muensterman ET, Jaynes HA, Sowinski KM, et al. 2021. Transdermal testosterone attenuates drug-induced lengthening of both early and late ventricular repolarization in older men. Clin Pharmacol Ther 109:1499–1504.

- Transdermales Testosteron mindert bei älteren Männern eine medikamenteninduzierte Verlängerung sowohl der frühen als auch der späten ventrikulären Repolarisation.
- Zugleich könnten sich arzneimittelinduzierte Erhöhungen der globalen transmuralen Dispersion der Repolarisation verringern.

Erektile Dysfunktion und Koronararterienverkalkung bei neuen Dialysepatienten

Erektile Dysfunktion (ED), die in der Allgemeinbevölkerung mit Mortalität in Zusammenhang gebracht worden war, kommt bei Hämodialysepatienten häufig vor. Die Beziehung zwischen ED, Koronararterienverkalkung (KAV) und Mortalität bei mit Hämodialyse startenden Patienten sollte geklärt werden.

• Bei Dialysepatienten kommt erektile Dysfunktion häufig vor und ihre Schwere ist mit dem Vorliegen von Koronararterienverkalkung assoziiert.

• Insbesondere das Vorliegen einer schweren erektilen Dysfunktion sollte den praktischen Arzt an die Notwendigkeit der Abklärung einer kardiovaskulären Erkrankung erinnern.

Vor Beginn der Dialysebehandlung unterzogen sich 58 Patienten ohne bekannte Koronararterienkrankung einer KAV-Messung zu Baseline und nicht später 12 Monate danach. Die ED wurde anhand des validierten 15-Punkte International Index of Erectile Function (IIEF-15)-Fragebogens bewertet.

Die Patienten waren im Mittel 48,7 Jahre alt. Diejenigen mit ED waren die älteren und hatten häufiger auf Diabetes mellitus zurückzuführendes Nierenversagen.

Der Anteil Männer mit ED betrug 82,8%. Eine schwere, moderate oder milde ED zu haben, gab 43,1%, 22,4% bzw. 17,2% der Patienten an. Depression bestand bei 20% der Patienten ohne ED und bei 15% derjenigen mit ED ($p=0,7$).

Koronararterienverkalkung

Bei 34,5% der Patienten lag keine Verkalkung vor. Der mediane KAV-Score betrug 22,4 (0–274,6). ED war mit einem erhöhten KAV-Score assoziiert: 43,4 (0,25–353,8) mit ED und 0 ohne ED ($p=0,007$). Die Schwere der ED war mit zunehmenden KAV-Scores assoziiert ($p=0,056$). Mehr als ein Drittel (37,5%) der Männer mit ED hatte einen KAV-Score >100 verglichen mit 10% derjenigen ohne ED ($p=0,09$).

KAV-Progression

Männer mit ED erlitten mit der Zeit eher eine KAV-Progression als Männer ohne ED. Mehr als die Hälfte (55,6%) der ED-Patienten erlitten eine KAV-Progression im Vergleich zu 14,3% der Patienten ohne ED ($p=0,05$). Die jährliche KAV-Ver-

änderung war bei Patienten mit ED höher als bei denen ohne ED [39,6 (7,8–231,6) vs. 0 (0–2,7), $p=0,009$]. In multivariabler Analyse war ED mit der jährlichen KAV-Veränderung signifikant assoziiert. Gleiches resultierte mit Progressoren. Die einzige signifikante Variable war der KAV-Score zu Baseline.

Mortalität

Während eines durchschnittlichen Follow-up von 5,2 Jahren starben 12 (21%) der Patienten – 11 (23%) Patienten mit ED vs. ein Patient (10%) ohne ED. Bei Kalzifizierung mit und ohne ED zu Baseline starben 32% bzw. 0%.

Red. ◀

Roy N, Rosas SE, 2021. Erectile dysfunction and coronary artery calcification in incident dialysis patients. J Nephrol 34:1521–1529.

Erste Hinweise auf eine Assoziation zwischen erektiler Dysfunktion und COVID-19

Als Kennzeichen von endothelialer Dysfunktion könnte erektile Dysfunktion (ED) auch eine kurz- oder langfristige Komplikation der Coronavirus-Erkrankung (COVID-19) sein. Da ED ein klinischer Marker und Prädiktor von nicht übertragbaren Krankheiten ist, könnten insbesondere Männer mit kardiovaskulärer Krankheit und ED ein höheres Risiko haben, an COVID-19 zu erkranken. Die Häufigkeit von ED bei Männern mit einer gemeldeten COVID-19-Diagnose und die Assoziation von COVID-19 und ED sollten analysiert werden.

• Erste Hinweise in einer Real-life-Population deuten darauf hin, dass ED als ein Risikofaktor für die Entwicklung von COVID-19 fungiert, und/oder auch eine Folge von COVID-19 sein kann.

• Die generelle Impfung gegen SARS-CoV-2 wie auch individuelle Schutzmaßnahmen könnten einen zusätzlichen Benefit als Prävention vor Sexualstörungen haben.

Eine Gruppe sexuell aktiver italienischer Männer mit gemeldeter SARS-CoV-2-Infektion entstammte der Online-Umfrage Sex@COVID, die zwischen dem 7. April und dem 2. Mai 2020 in Italien stattgefunden hatte. Eine entsprechende Gruppe sexuell aktiver Männer ohne COVID-19-Erkrankung kam mittels Propensity Score Matching im Verhältnis 3:1 hinzu. In der Umfrage wurden verschiedene standardisierte psychometrische Testverfahren angewandt, um die Auswirkungen von Lockdown und

der Einschränkung sozialer Kontakte auf die intrapsychische, relationale und sexuelle Gesundheit von italienischen Männern zu messen. Angstgefühle und Depression wurden mittels der GAD-7/18 (Generalized Anxiety Disorder Scale) bzw. dem PHQ-9/19 (Patient Health Questionnaire) erfasst.

Das Propensity Score Matching basierte auf Alter, BMI, sowie den GAD-7- und PHQ-9-Scores. Im Rahmen des Verfahrens wurden 100 der 985 sexuell aktiven Männern aus der Sex@COVID-Kohorte zwei Gruppen

zugeordnet: Eine mit 25 Männern, die berichteten, dass sie sich COVID-19 zugezogen hatten (COVID⁺). Keine Vorgeschichte einer SARS-CoV-2-Infektion (COVID⁻) hatte der 75-köpfige Anteil.

Die Häufigkeit von ED war in der COVID⁺ Gruppe (7/25, 28%) größer als in der COVID⁻ Gruppe (7/75, 9,33%; $p=0,0274$). Logistische Regressionsmodelle bestätigten die Assoziation von COVID-19 mit ED (von COVID-19 auf die Entwicklung von ED): Während Alter, BMI und Scores der psychischen

Gesundheit keine statistische Signifikanz erreichten, war eine vorbestandene COVID-19 hochsignifikant für ED mit einem Odds Ratio von 5,66.

Da ED ein valider klinischer Marker von verschiedenen zugrundeliegenden nicht berücksichtigten Krank-

heiten wie Diabetes und Hypertonie sein könnte, wurde in derselben Probe auch die Wahrscheinlichkeit berücksichtigt, dass eine selbst angegebene zurückliegende COVID-19 nach einer ED-Diagnose vorlag. Regressionsmodelle mit Adjustierungen für Alter und BMI ergaben eine sig-

nifikante Assoziation zwischen ED und COVID-19 mit einem Odds Ratio von 5,27. *Red. ◀*

Sansone A, Mollaioli D, Ciocca G, et al. 2021. „Mask up to keep it up“: Preliminary evidence of the association between erectile dysfunction and COVID-19. *Andrology* 9:1053–1059.

Unterschiede bei der Häufigkeit erektiler Dysfunktion zwischen den neuen Untergruppen des kürzlich aufgetretenen Diabetes

Bei Männern mit Diabetes ist die Häufigkeit von erektiler Dysfunktion (ED) mit fortgeschrittenem Alter und länger bestehendem Diabetes erhöht. Zudem tritt ED bei Männern mit Type-2-Diabetes wesentlich häufiger auf als bei Männern mit Type-1-Diabetes. In der aktuellen Studie sollte die Häufigkeit von ED bei den fünf neuen Untergruppen mit kürzlich aufgetretenem Diabetes abgeschätzt, und die Assoziationsstärke zwischen den Diabetes-Untergruppen und ED bestimmt werden.

In die Querschnittsstudie wurden 351 Männer mit kürzlich aufgetretenem Diabetes (<1 Jahr) aus der Basiskohorte der Deutschen Diabetes-Studie und 124 Männer ohne Diabetes aufgenommen. ED wurde mit dem International Index of Erectile Function (IIEF)-Fragebogen bewertet. Assoziationen zwischen Diabetes-Untergruppen und ED wurden mit 4 Modellen untersucht: 1: nicht adjustiert; 2: adjustiert für Alter, BMI, HbA1c, HOMA2-B, HOMA2-IR und GADA; 3: Modell 2+log2 hochsensitives C-reaktives Protein (hs-CRP); 4: Modell 3+Depression (jede Untergruppe wurde im Vergleich zu den vier anderen Untergruppen als Referenz kontrolliert).

Patientencharakteristika

Bei 23% aller Männer mit Diabetes lag ED vor (N=351). Die Charakteristika der Männer mit (n=82) und ohne ED (n=269) unterschieden sich insofern, als erstere älter waren (55,2 vs. 47,5 Jahre), höhere BMI-Werte (28,7 vs. 27,5 kg/m²; $p=0,022$), eine höhere Insulinresistenz (HOMA2-IR; 2,2 vs. 1,8) und höhere Triacylglycerine (1,65 vs. 1,31 nmol/l) hatten, und hs-CRP aber niedrigere HDL-Cholesterinspiegel. Männer mit und ohne ED glichen sich bezüglich glykämischer Kontrolle, Rau-

cherstatus, geschätzter glomerulärer Filtrationsrate (eGFR), Hypertonie, der Häufigkeit von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, kardialer autonomer Neuropathie und Depression. Männer ohne Diabetes (N=124) hatten weniger häufig ED (11%, $p=0,004$) als Männer mit Diabetes.

Häufigkeit von ED quer über die Diabetes-Untergruppen

Die Häufigkeit von ED war bei schwerem insulinresistentem Diabetes (SIRD) am größten (52%), am geringsten bei schwerem Autoimmundiabetes (SAID; 7%) und intermediär bei schwerem Insulinmangel-Diabetes (SIDD; 31%), leichtem, adipositasbedingtem Diabetes (MOD; 18%) wie auch leichtem, altersbedingtem Diabetes (MARD; 29%) ($p < 0,0001$).

Assoziation zwischen Diabetes-Untergruppen und ED

Männer mit SIRD hatten häufiger ED als Männer mit anderen Diabetesarten. Diese Assoziation bestand durchgängig mit allen vier Modellen. Auch Männer mit SIDD hatten gemäß den adjustierten Modellen 2–3 häufiger ED als Männer mit anderen Diabetesarten. Die bedeutendsten Störfaktoren das relative Risiko (RR) von Modell 1 auf Modell 2 erhöh-

ten, waren Alter und HOMA2-IR. Nach Modell 1 hatten Männer mit MARD und Männer mit SAID die höchste bzw. die niedrigste ED-Prävalenz. In den Modellen 2, 3 und 4 verlor sich die Signifikanz.

Im nicht adjustierten Modell (1) hatten Männer mit SIRD eine höhere ED-Prävalenz als Männer mit MOD. Dementgegen hatten Männer mit SAID eine niedrigere ED-Prävalenz als Männer mit SIRD oder MARD. Nach Adjustierung für die Clustervariablen (2), hatten Männer mit SIRD eine höhere ED-Prävalenz als Männer mit MOD oder MARD. Andererseits hatten Männer mit SAID eine niedrigere ED-Prävalenz als Männer mit SIDD oder SIRD. Nach weiteren Adjustierungen für hs-CRP (3) und Depression (4) blieben die relativen Risiken für alle Vergleiche nahezu unverändert. Im vollständig adjustierten Modell 4, hatten Männer mit SIRD immer noch eine höhere ED-Prävalenz als Männer mit MOD (RR 2,21, $p=0,043$). Männer mit SAID hatten eine niedrigere ED-Prävalenz als Männer mit SIDD (RR 0,18, $p=0,020$) oder SIRD (RR 0,23, $p=0,025$) *Red. ◀*

Maalmi H, Herder C, Bönhof GJ, et al. 2022. Differences in the prevalence of erectile dysfunction between novel subgroups of recent-onset diabetes. *Diabetologia* 65:552–562.

• Die hohen relativen Risiken für ED bei Männern mit neu aufgetretenem SIRD und SIDD sprechen dafür, dass sowohl Insulinresistenz als auch Insulinmangel wesentliche Faktoren für diese Komplikation sind.

• Dies weist auf unterschiedliche der ED zugrundeliegende Mechanismen in diesen Untergruppen hin.

Übersättigung des 24 h-Urins mit Calciumoxalat korreliert mit CaOx-Steinwachstum

In-vitro-Experimente lassen erkennen, dass Calciumoxalat (CaOx)-Übersättigung die CaOx-Keimbildung und Steinwachstum anstoßen. Die Verbindung zwischen der CaOx-Übersättigung im 24-h-Urin und dem In-vivo-Steinwachstum wurde mittels Computertomographie (CT)-Bildgebung während des natürlichen Krankheitsverlaufs untersucht.

- Bei Patienten mit aktiven CaOx-Nierensteinen ist hohe CaOx-Übersättigung (insbesondere >10) ein moderater Prädiktor des Steinwachstums.

- Dies spricht für die periodische Sammlung des 24-h-Urins zur Überwachung der Steinaktivität, der Therapietreue des Patienten und des Stoffwechsels.

- Trotz intra- und interindividueller Variationen der 24-h-Urinparameter schaffen diese Daten die Voraussetzung für prädiktive Modelle des Steinwachstums.

Anhand einer institutionellen Datenbank wurden Bildner von Steinen mit $>80\%$ igen CaOx-Mineralgehalt gesucht, bei denen vor der Steinintervention zwei getrennte CT-Scans mit zumindest einem 24-h-Urin zwischen den Scans vorlagen. Das 3-dimensionale Steinvolumen wurde bilateral von zwei verblindeten Reviewern gemessen. Die CT-Volumendifferenz wurde durch die Zeit zwischen den Scans geteilt und die CaOx-Übersättigung in niedriges (<5), mittleres ($5-10$) und hohes Risiko (>10) eingeteilt.

Patientenkohorte

Es wurden 80 geeignete Patienten (42 Männer, 38 Frauen) mit positivem oder keinem Steinwachstum zwischen den zwei präoperativen CT-Scans identifiziert. Männer hatten zu Baseline und beim Follow-up ein größeres Steinvolumen ($\sim 500 \text{ mm}^3$), ein größeres 24-h-Urinvolumen ($\sim 0,4 \text{ l}$) und 24-h-Oxalat ($\sim 9 \text{ mg}$) als Frauen. Im Mittel betrug die Zeit zwischen den CT-Scans $7,0 \pm 5,4$ Monate und die Zeit von der CT2 bis zur Intervention

2,96 Monate. Die 24-h-Urinproben – 74/80 sammelten zwei Proben – wurden mehrheitlich in der zweiten Zeithälfte zwischen der CT1 und der CT2 gesammelt.

Steinwachstum und Variable des 24-h-Urins

Für Gruppen mit niedrigem (24), mittlerem (39) und hohem (17) Risiko der CaOx-Übersättigung betrug das mediane Wachstum des Steinvolumens 15%, 71% bzw. 177% ($p < 0,001$). Das Steinvolumen und die Harnmerkmale dieser Subgruppen ließen erkennen, dass die Teilnehmer in der Gruppe mit hoher CaOx-Übersättigung bei CT1- und CT2 signifikant kleinere Steinvolumina, häufiger ureterskopische Eingriffe und kleinere Urinvolumina hatten als die der anderen Gruppen.

Das Steinwachstum korrelierte am stärksten mit der CaOx-Übersättigung ($p < 0,001$) gefolgt von der CaP-Übersättigung ($0,46$; $p < 0,01$) und dem Ca im 24-h-Urin ($0,38$; $p < 0,05$).

In der Männerkohorte bestand die stärkste positive Korrelation zwischen

dem Steinwachstum mit dem Ca, gefolgt von Ox, CaOx-Übersättigung, Mg und Citrat im 24-h-Urin. Das Urinvolumen hatte keinen Einfluss auf das Steinwachstum.

Bei Frauen bestand die stärkste positive Korrelation mit der CaOx-Übersättigung, und ein zunehmendes 24-h-Urinvolumen war mit dem Wachstum des Steinvolumens negativ korreliert.

Patienten mit und ohne Steinwachstum

Variablen der Patienten ohne Steinwachstum (10 Männer, 5 Frauen) wurden mit denen von Patienten verglichen, deren Steinvolumen angewachsen war (65). Erstere hatten eine geringere CaOx-Übersättigung ($4,2$ vs. $7,6$; $p < 0,001$) und weniger Ca im 24-h-Urin (111 vs. 194 mg/d ; $p < 0,01$) als die Patienten mit Steinwachstum aber keiner Zunahme des Harnvolumens ($p = 0,28$). Red. ◀

Yuzhakov S, Steadman SD, Otto BJ, et al. 2021. 24-h our urine calcium oxalate supersaturation risk correlates with computerized tomography volumetric calcium oxalate stone growth. J Urol 206:1-6.

Vergleich von Anwendungsmodalitäten der perkutanen tibialen Nervenstimulation zur Behandlung der überaktiven Blase

Die Effektivität der perkutanen tibialen Nervenstimulation (PTNS) zur Behandlung bei überaktiver Blase sollte je nach Ort und Häufigkeit der Anwendung verglichen werden.

- PTNS-Protokolle, die die einmalige Behandlung eines Beins in der Woche vorsehen, erwiesen sich hinsichtlich der täglichen Miktionsfrequenz, des Harndrangs und der Inkontinenz als vorteilhaft.

In die randomisierte, kontrollierte Multiarmstudie wurden 137 Frauen ($61,0 \pm 9,0$ Jahre alt) mit überaktiver Blase von einer Universitätsklinik aufgenommen. Alle Teilnehmerinnen unterzogen sich 12 Sitzungen einer 30-minütigen PTNS-Anwendung. Sie gehörten einer von fünf Gruppen an: Ein Bein

einmal wöchentlich ($n=26$); ein Bein zweimal wöchentlich ($n=27$); zwei Beine einmal wöchentlich ($n=26$); zwei Beine zweimal wöchentlich ($n=28$) und Placebo ($n=30$). Symptome der überaktiven Blase und deren Einfluss auf die Lebensqualität wurden ausgangs sowie nach 6 oder 12 Behandlungswochen an-

hand des Overactive Bladder Questionnaire-V8 und dem Miktionsprotokoll bewertet.

Für die deskriptive Analyse wurden insgesamt 137 Patientinnen im mittleren Alter von 61 Jahren aufgenommen. Zu Baseline unterschieden sich die Gruppen bezüglich Alter, Body Mass Index, der Anzahl

Schwangerschaften und der täglichen Miktionshäufigkeit nicht signifikant. Es wurde ein erhöhter Genuss von Lebensmitteln registriert, die eine Reizwirkung auf den Detrusor ausüben, wie Koffein, dem am häufigsten konsumierten Artikel (74%). Nach der Behandlung bestand bei den OAB-V8-Scores kein Unterschied zwischen den Gruppen.

Bei der Behandlung eines Beins zweimal wöchentlich verbesserte sich die tägliche Miktionsfrequenz sowohl im Vergleich zur Behandlung beider Beine einmal wöchentlich als auch gegenüber Placebo ($8,2 \pm 3,5$ vs. $9,0 \pm 5,1$; $p=0,026$; bzw. $8,2 \pm 3,5$ vs. $7,9 \pm 2,7$; $p=0,020$).

Bezüglich verbesserter Nykturie war hingegen die Behandlung beider Beine einmal wöchentlich der eines Beins zweimal wöchentlich und Placebo überlegen ($1,5 \pm 1,8$ vs. $1,9 \pm 2,0$ bzw. $1,7 \pm 1,6$). Die Nykturie verbesserte sich auch bei zweimal wöchentlicher Behandlung beider Beine stärker als wenn nur ein Bein zweimal die Woche behandelt wurde ($1,3 \pm 1,2$ vs. $1,9 \pm 2,0$; $p=0,011$).

Mit der elektrischen Stimulation eines Beins in der Woche wurde im Vergleich zu Placebo indes eine Besserung des Harndrangs festgestellt ($1,0 \pm 1,6$ vs. $1,4 \pm 1,9$; $p=0,046$). Außerdem wurden mit Ein-Bein-Protokollen verbesserte Inkontinenzwerte

registriert. Die einmal wöchentliche Behandlung eines Beins war der mit Placebo und der beider Beine einmal wöchentlich deutlich überlegen (beides $p < 0,0001$). Überlegenheit gegenüber Placebo und der einmaligen wöchentlichen Behandlung beider Beine wurde auch mit zweimal wöchentlicher Behandlung eines Beins erreicht ($p=0,014$ bzw. $p=0,037$). Red. ◀

Pierre ML, Friso B, Casarotto RC, et al. 2021. Comparison of transcutaneous electrical tibial nerve stimulation for the treatment of overactive bladder: a multi-arm randomized controlled trial with blinded assessment. Clinics (Sao Paulo) 76:e3039.

- Bei Nykturie war die Behandlung beider Beine erfolgreicher.
- Es zeigt sich, wie bedeutsam es ist, die Symptome einer überaktiven Blase bei der physiotherapeutischen Behandlung einzeln zu untersuchen.

Morbus Parkinson bei Patienten, die aufgrund benigner Prostatahyperplasie mit $\alpha 1$ -Adrenozeptorantagonisten behandelt werden

Unlängst hatte sich der $\alpha 1$ -Adrenozeptorantagonist Terazosin als Aktivator für PGK1 (Phosphoglyceratkinase 1) erwiesen, die aufgrund ihrer Funktion als initiales Enzym bei der ATP-Synthese im Glykolyseprozess ein mögliches Ziel für die mitochondrialen Defizite beim Morbus Parkinson darstellt. In einer epidemiologischen Studie hatte sich bei Terazosin-Anwendern gegenüber Tamsulosin-Anwendern eine geringere Inzidenz der Parkinson-Krankheit herausgestellt. Letzterer $\alpha 1$ -Adrenozeptorantagonist gehört zu einer unterschiedlichen Klasse, die PGK1 nicht aktiviert. Da frühere Untersuchungen zu Tamsulosin indes hatten erkennen lassen, dass es tatsächlich neurodegenerative Erkrankungen verstärkt, stellt sich die Frage nach seiner Eignung als Agens für eine Kontrollgruppe.

Obiger Frage wurde in einer Studie zur Häufigkeit des Auftretens von Morbus Parkinson bei 113.450 US-Amerikanern mit fünf oder mehr Nachverfolgungsjahren nachgegangen. Die Patienten wurden als Tamsulosin-Anwender ($n=45.380$), Terazosin/Alfuzosin/Doxazosin-Anwender ($n=22.690$) oder nach Alter, Geschlecht und Score des Charlson-Komorbiditätsindex angeglichene Kontrollen klassifiziert ($n=45.380$).

Propensity Score Matching

Um die demographischen und klinischen Unterschiede der Kohorten auszugleichen wurde Propensity Score Matching (PSM) durchgeführt. Als Ergebnis dieses Verfahrens umfasste die endgültige Zosin-Kohorte 22.690 Patienten sowie die

Tamsulosin- und die Kontrollkohorte jeweils 45.380 Patienten. Bei der PSM bestand die Auswahl aus 87.674 Tamsulosin-Anwendern und 35.405 Zosin-Anwendern.

PD-Diagnosen während des Follow-up-Zeitraums.

Parkinson-Diagnosen wurden häufiger in der Tamsulosin-Kohorte als in der Zosin-Kohorte gestellt (1,52% vs. 1,10%). Andererseits traten Fälle in der Tamsulosin-Kohorte im Vergleich zur Kontrollkohorte häufiger auf (1,53% vs. 1,01%). Der in der Kontrollkohorte ermittelte Anteil stimmt gut mit dem in anderen veröffentlichten Studien überein.

Das Risiko eines Morbus Parkinson unterschied sich in der Zosin-Kohorte in der gesamten Kohorte und den über 60-Jährigen nicht signifikant von den altersangepassten

Kontrollen. Dagegen waren Parkinson-Diagnosen in der Tamsulosin-Kohorte signifikant häufiger (1,53%) als in der Kontrollkohorte (1,01%, $p < 0,0001$) und der Zosin-Kohorte (1,10%, $p < 0,0001$). Dies ergab auch die Analyse mit Beschränkung auf die Patienten im Alter über 60 Jahre. Bei Anwendung von Tamsulosin oder eines Zosins im Alter unter 60 Jahren bestanden einige Hinweise auf erhöhte Diagnosen des Morbus Parkinson gegenüber den gematchten Kontrollen. Dies beruht allerdings nur auf einer geringen Anzahl Patienten (Kontrollen [9], Zosin [15], Tamsulosin [23]).

Red. ◀

Sasane R, Bartels A, Field M, et al. 2021. Parkinson disease among Patients treated for benign prostatic hyperplasia with $\alpha 1$ adrenergic receptor antagonists. J Clin Invest 131(11):e145112.

- Die Ergebnisse lassen erkennen, dass Zosine möglicherweise keine protektive Wirkung gegen Morbus Parkinson verleihen, sondern eher, dass Tamsulosin irgendwie die Progredienz von Morbus Parkinson verstärkt.
- Es wird die Vorstellung infrage gestellt, dass PGK1 als valides Ziel zur Krankheitsmodifikation bei Morbus Parkinson gelten könne.
- Zugleich stellt sich die Frage nach der besten BPH-Medikation für langfristige Anwendung bei älteren Patienten.

Niedrigintensive extrakorporale Stoßwellentherapie als neue Behandlung der Stressinkontinenz

Die Auswirkungen einer niedrigintensiven extrakorporalen Stoßwellentherapie (niESWT) auf Stressinkontinenz (SI) sollte bei Patientinnen in kontrollierter Form bewertet werden.

• Mit acht Wochen einer niedrigintensiven extrakorporalen Stoßwellentherapie ließen sich Stressinkontinenzsymptome, der unwillkürliche Urinabgang und OAB-Symptome verringern sowie die Lebensqualität steigern.

• Die Wirkung einer niESWT kann bei Stressinkontinenz den physiologischen Zustand wiederherstellen und ihn sechs Monate erhalten.

• Die Ergebnisse legen nahe, dass die niESWT als eine vielversprechende Alternative in der Behandlung von Patientinnen mit Stressinkontinenz dienen könne.

In der einfach verblindeten, randomisierten, kontrollierten Multicenterstudie erhielten 45 SI-Patientinnen im Alter von 20–75 Jahren einmal wöchentlich eine niESWT mit einer Intensität von 0,25 mJ/mm² (3000 Schockimpulse mit einer Frequenz von 3 Hz auf die Mitte der Urethra samt der Labia) für eine Dauer von 8 Wochen und 15 Patientinnen eine gleich durchgeführte niESWT-Scheinbehandlung ohne Energietransmission. Der primäre Endpunkt waren Veränderungen des unwillkürlichen Urinabgangs die mittels eines Vorlagentests und validierten standardisierten Fragebögen in Kurzform (ICIQ-SF [International Consultation on Incontinence], UDI-6 [Urinary Distress Inventory], IIQ-7 [Incontinence Impact Questionnaire]) und des OABSS [Ovaractive Bladder Symptom Score]) ermittelt wurden. Der sekundäre Endpunkt betraf Veränderungen im dreitägigen Miktionsstagebuch von Baseline (W0) bis nach 4 Wochen (W4) und 8 Wochen (W8) der niESWT

sowie im Anschluss an die niESWT nach einem Monat (F1), 3 Monaten (F3) und 6-Monaten (F6) Follow-up.

Primärer Endpunkt

Nach vierwöchiger Behandlung hatte sich die Menge an unwillkürlich abgegangenem Urin in der niESWT-Gruppe im Vergleich zur Scheingruppe erheblich verringert ($p=0,004$). Mit niESWT nahm der unwillkürlich abgegangene Urin von $7,93 \pm 1,32$ (W0) auf $2,43 \pm 0,40$ g (W4, $p < 0,001$) ab und behielt dies bis F6 bei. Bei 64,4% der Teilnehmerinnen lag nach 4 Wochen eine mäßige Verbesserung ($>50\%$) vor. Dieser Anteil stieg bis W8, F1, F3 und F6 auf 68,8%, 77,8%, 82,3% bzw. 84,5%.

Analyse des dreitägigen Miktionsstagebuchs

Wesentliche Verbesserungen der durchschnittlichen Häufigkeit des Harndrangs mit niESWT zur W8 hielten bis F6 an. Das durchschnittliche Harnvolumen war zu F3 und

F6 deutlich vermehrt. Anhand des dreitägigen Miktionsstagebuchs zeigten sich bei den Teilnehmerinnen mit SI nach 8 Wochen niESWT signifikante Verbesserungen der OAB-Symptome.

Vier Wochen der niESWT resultierten im Vergleich zur Scheingruppe zu signifikant verbesserten ICIQ-SF, UDI-6- und IIQ-7-Scores. Eine Ausnahme machte der OABSS. In der niESWT-Gruppe ergab die Auswertung aller Fragebögen im Vergleich zur Scheingruppe auch signifikante Verbesserung bis W8, F1, F3 und F6. Aufgrund der Ergebnisse aus den Fragebögen lässt sich feststellen, dass die Behandlung mit niESWT sowohl den unwillkürlichen Urinabgang als auch OAB-Symptome wie Miktionshäufigkeit, Nykturie, Harndrang und Dranginkontinenz zwischen W8 und F6 im Vergleich zu W0 verbesserte. *Red. ◀*

Lin K-L, Chueh K-S, Lu J-H, et al. 2021. Low intensity extracorporeal shock wave therapy as a novel Behandlung for stress urinary incontinence: A randomized-controlled clinical study. *Medicina* 57, 947.

Exzessive Anhäufung von Viszeralfett bei Patientinnen mit überaktiver Blase assoziiert

Eine Vielfalt veröffentlichter Daten belegt die pathologische Bedeutung exzessiver viszeraler Fettanteile für die Pathogenese von Störungen des Urogenitalsystems wie der überaktiven Blase (OAB) und den damit verbundenen Behandlungskonzepten. Die Beziehung zwischen viszeraler Fettsammlung und Symptomen des unteren Harntrakts sollte bei Patientinnen beurteilt werden.

• Exzessive Anhäufung von Viszeralfett ist bei Frauen mit überaktiver Blase assoziiert.

• Bauchumfang und Subkutanfett waren hingegen nicht mit Symptomen des unteren Harntrakts assoziiert.

Bei Frauen mit einer drei Monate zurückliegenden abdominalen Computertomographie wurden subjektive Symptome anhand des Overactive Bladder Symptom Score (OABSS) bewertet. Die Beziehung zwischen Symptomen des unteren Harntrakts und verschiedenen aus Computertomographie-

Scans abgeleiteten Parametern wie Viszeralfettfläche, Viszeralfettvolumen und Bauchfettvolumen wurden analysiert.

Patientencharakteristika und Gruppenvergleiche

Insgesamt 182 Patientinnen wurden auf eine OAB-Gruppe ($n=71$) und eine k(eine)-OAB-Gruppe ($n=111$)

verteilt. Das mittlere Alter betrug $65,5 \pm 12,6$ bzw. $52,7 \pm 14,8$ Jahre ($p < 0,001$). In der OAB-Gruppe waren vermehrt Patientinnen mit lebensstilbezogenen Komorbiditäten (Hypertonie Hyperlipidämie und Niereninsuffizienz). Der BMI und die Prävalenz von Diabetes mellitus unterschieden sich in der k-OAB- und OAB-Gruppe nicht signifikant

($21,9 \pm 3,1$ kg/m² vs. $23,1 \pm 5,3$ kg/m²; $p=0,071$) bzw. $3,6\%$ vs. $11,3\%$; $p=0,064$). Die OABSSs der Subskalen und der Gesamtscore waren in der OAB-Gruppe höher als in der k-OAB-Gruppe. Fläche und Volumen des Viszeralfetts waren bei den OAB-Patientinnen signifikant höher als bei den k-OAB-Patientinnen.

Korrelationen von Fettansammlung mit OABSS

Zwischen Gesamt-OABSS und BMI, Bauchumfang, den Flächen von Subkutan- und Viszeralfett sowie den Volumina von Viszeral- und Gesamtabdominalfett ergab sich keine signifikante Korrelation. Dage-

gen zeigte sich bei spezifisch auf viszerale Fettansammlung hindeutenden Parametern eine signifikante positive Korrelation mit OABSS. Umgekehrt bestand eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Gesamt-OABSS und dem Volumenverhältnis von Subkutanfett zu Gesamtabdominalfett.

Korrelation von Fett mit Miktionsparametern

Von den Parametern für die Akkumulation von Körperfett zeigten das Viszeralfettvolumen und das Volumenverhältnis von Viszeralfett und Gesamtabdominalfett die stärkste negative Korrelation mit dem gelassenen Urinvolumen bzw. der Q_{max}.

Weitere OAB-Risikofaktoren

In multivariater Analyse waren das Volumenverhältnis von Viszeralfett zu Gesamtabdominalfett, das Alter und die auf das metabolische Syndrom bezogene Kondition (Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und Niereninsuffizienz) unabhängige Risikofaktoren für OAB (Odds Ratio 3,79, 1,02 bzw. 2,91). Dagegen weisen die aktuellen Daten den BMI und den Bauchumfang nicht als Risikofaktoren für OAB aus.

Red. ◀

Otsubo A, Miyata Y, Matsuo T, et al. 2021. Excessive accumulation of visceral fat is associated with lower urinary symptoms including overactive bladder in female Patients. Int J Urol 28:397-403.

Harnsäure-Lithiasis

Vergleich der Supplemente Citrat vs. Citrat plus Theobromin

Patienten mit Harnsäure-Lithiasis sind mit einer hohen Rezidivrate konfrontiert. In verschiedenen Populationen wurde die Prävalenz von 10% bis 15% bemessen. Bedeutendster ätiologischer Faktor ist ein anhaltender pH-Wert des Urins <5,5. Eine der häufigsten Behandlungsformen ist die Alkalisierung mit Citrat. Von Theobromin, einem reichlich in Schokolade und Kakao vorkommenden Alkaloid, ist bekannt, dass es als ein potenter Inhibitor der Harnsäurekristallisation fungiert. Es sollte die Effektivität von Citrat vs. Citrat + Theobromin als Behandlung (Prävention) der Harnsäure-Lithiasis verglichen werden.

Für die doppelblinde, randomisierte, Crossover-Studie wurden 54 Patienten rekrutiert, die bereits eine Harnsäure-Lithiasis oder eine Calciumoxalat-Monohydrat/Harnsäure-Lithiasis hatten. Die Teilnehmer wurden für 14 Tage in eine Citrat-Gruppe und eine Citrat + Theobromin (Kombi)-Gruppe randomisiert. Nach einer 7-tägigen Auswaschperiode erfolgte der Wechsel für 14 Tage in die jeweils andere Behandlung.

Messung der Inhibition von Harnsäurekristallisation im Urin

Die Effektivität der Behandlung wurde anhand eines speziellen Tests bewertet: Mit ihm lässt sich die Fähigkeit des Urins messen, die Kristallisation der Harnsäure zu inhibieren (risk of UA crystallization = RUAC-Test = Costa-Bauza A, 2018,

Nutrients 10, 1516.]). Urinäres Theobromin wurde mittels hochauflösender Flüssigkeitschromatographie (HPLC) gemessen.

Die zu Baseline und nach jedem Behandlungsabschnitt nach nächtlicher Nahrungskarenz gesammelten Urinproben wurden auf Titerplatten mittels RUAC-Tests anhand von jeweils 6 Wells analysiert. Das Ergebnis ergab sich aus der Anzahl Wells in denen sich Harnsäurekristalle befanden. Es reichte von 0 (Kristalle in keinem Well) bis 6 (Kristalle in allen Wells).

Patienten

Siebenundvierzig Patienten (5 Frauen und 42 Männer) absolvierten beide Behandlungen der klinischen Crossover-Studie. Sie waren im Mittel 60,4 Jahre alt und hatten einen mittleren BMI von 30,2. Zehn Patienten hatten Diabetes, 22 hatten Hypertonie, 16

hatten Dyslipidämie und 22 Patienten waren adipös (BMI > 30).

Ergebnisse

Die RUAC-Scores lassen erkennen, dass sowohl die Citrat- als auch die Kombibehandlung mit Citrat + Theobromin zu signifikant niedrigeren Kristallisationsneigung im Urin führen ($p < 0,01$ bzw. $p < 0,001$). Der Vorteil von Citrat + Theobromin gegenüber Citrat alleine erreichte nicht die statistische Signifikanz.

Die Theobrominkonzentration im Urin von Patienten, die Citrat + Theobromin erhielten, war wie zu erwarten signifikant höher als bei Patienten zu Baseline und nach alleiniger Citrat-Anwendung.

Red. ◀

Hernandez Y, Costa-Bauza A, Calvo P, et al. 2020. Comparison of two dietary supplements for Behandlung of uric acid renal lithiasis: citrate vs. citrate + theobromine. Nutrients 12, 2012.

Die kombinierte Anwendung von Citrat und Theobromin könnte sich als eine vielversprechende Strategie zur Prävention von Harnsäuresteinen erweisen.

Apogepha übernimmt Vermarktung von Trenantone®, Enantone® und Sixantone®

Die Apogepha Arzneimittel GmbH hat ab dem 1. Januar 2022 exklusiv die Vermarktung der von Takeda entwickelten und bis zum vergangenen Jahr vertriebenen LHRH-Analoga Trenantone®, Enantone® und Sixantone® (Wirkstoff: Leuprorelinacetat in Retardmikrokapseln) in Deutschland in allen Darreichungsformen und Indikationen übernommen.

Die Vereinbarung umfasst das Produktmarketing und den Vertrieb durch die kompetente Beratung durch den uro-onkologischen Außendienst der Apogepha bei Urologen und Onkologen.

Für medizinisch-wissenschaftliche Anfragen sowie Fragen zu Lieferung, Verfügbarkeit oder auch Reklamationen steht ebenfalls ab sofort das Team der Apogepha zur Verfügung. Takeda bleibt weiterhin Vertragspartner aller Krankenkassen zu den bestehenden Rabattvereinbarungen.

Die LHRH-Analoga sind seit vielen Jahren im deutschen Markt zugelassen. In dieser Zeit hat sich Leuprorelin bei Therapeuten und Verordnern zum meistgeschätzten Wirkstoff für Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom entwickelt. Die Medikamente werden eingesetzt bei Männern mit hormonabhängigem Prostatakarzinom und in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen, hormonabhängigen Prostatakarzinoms, begleitend zur und nach der Strahlentherapie.

Die 2-Kammerspritze mit Retardmikrokapseln in Suspension ermöglicht eine nahezu schmerzfreie Injektion mit einer anerkannt dünnen Nadel und eine zuverlässige Depotwirkung von 1, 3 bzw. 6 Monaten.

Red. ◀

Mehr Informationen erhalten Sie unter www.apogepha.de

Quelle: Presseinformation Apogepha Arzneimittel GmbH.

Sildenafil bleibt rezeptpflichtig

Auf seiner Sitzung am 25. Januar 2022 hat der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht über die Entlassung aus der Verschreibungspflicht von Sildenafil 50 mg zur oralen Anwendung beraten und sich in seinem Votum nun für den Bestand der Rezeptpflicht ausgesprochen. Die DGU und BDU begrüßen diese Entscheidung ausdrücklich.

Die beiden urologischen Verbände hatten zuvor in einer gemeinsamen Stellungnahme vor möglichen Risiken bei der ungeprüften Einnahme durch den freien Zugang zu PDE5-Hemmern gewarnt und das Gremium dazu aufgefordert, unabhängig von der Dosierungsstärke, im Sinne der Patientensicherheit von einer Entlassung aus der Verordnungspflicht abzusehen. Sildenafil wird seit rund 20 Jahren hauptsächlich zur Behandlung der erektilen Dysfunktion verordnet.

Die Entscheidung über die Rezeptpflicht obliegt dem Bundesgesundheitsministerium, das in der Regel dem Votum des Ausschusses folgt.

Red. ◀

Neurogene Detrusorüberaktivität: Neues Informationsportal für Patienten und Angehörige

Eine Funktionsstörung der Harnblase aufgrund von Fehlfunktionen oder Verletzungen des Nervensystems, die sogenannte neurogene Detrusorüberaktivität (NDO), stellt eine hohe Belastung im Alltag der Patienten dar. Über das seltene Erkrankungsbild gibt es online bislang nur wenige Informationen für Patienten

und deren Angehörige, was dazu führt, dass aus Unwissenheit häufig die Symptömlinderung im Vordergrund steht und weniger die Behandlung der Krankheitsursache. Seit Anfang des Jahres gibt von FARCO-PHARMA das Informationsportal www.leben-mit-ndo.de mit dem Ziel, ein Bewusstsein für den Umgang mit der NDO und die Notwendigkeit einer adäquaten Behandlung zu schaffen.

Auf der Website www.leben-mit-ndo.de können sich Betroffene u.a. über das Erkrankungsbild und Anzeichen informieren, die darauf hindeuten, dass die Blase möglicherweise nicht hinreichend gut eingestellt ist. Auch Hinweise

zum Ablauf einer Untersuchung der Harnblasenfunktion (Urodynamik) sind vorhanden. Mithilfe einer Checkliste lassen sich Symptome und weitere Informationen sowie der Therapieerfolg für das nächste Arztgespräch festhalten und unterstützen den Umgang mit den alltäglichen Herausforderungen der Erkrankung. Die Website bietet auch Hilfestellungen bei der Suche nach dem Facharzt und liefert Informationen zu relevanten Zentren in der Umgebung. Auf der Online-Plattform finden Betroffene auch generelle Themen rund um die Indikation, mögliche Therapieformen und medizinische Neuigkeiten sowie Informationen zu Patientenorganisationen, Selbsthilfegruppen, Initiativen und anerkannten ärztlichen Beratungsstellen im Kontext der NDO.

Red. ◀



Metastasiertes Prostatakarzinom

Radioligandtherapie verlängert Überlebenszeit und verbessert Lebensqualität

Metastasierter Prostatakrebs ist nach wie vor unheilbar. Zwei neue Studien zeigen jedoch, dass die Radioligandtherapie (RLT) die Erkrankung auch dann noch erfolgreich zurückdrängen kann, wenn Patienten im fortgeschrittenen Stadium auf andere Behandlungen wie Medikamente, Hormon- oder Chemotherapie nicht mehr ansprechen. Aktuellen Erkenntnissen zufolge verlängert die RLT das Leben um mehrere Monate. Die Patienten spüren weniger Schmerzen und haben wieder Appetit. Ob eine RLT anschlagen wird, lässt sich am besten über eine PSMA-PET/CT ermitteln. Ist dies gegeben, können gesetzlich Versicherte die nebenwirkungsarme Therapie als Heilversuch in Anspruch nehmen. Experten erwarten, dass die RLT bald regulär zugelassen wird.

Die RLT - auch Radionuklidtherapie genannt - ist eine nuklearmedizinische Behandlung, die in Deutschland entwickelt und seit 2011 angewendet wird, erläutert Dr. med. Norbert Czech (Bremen) vom Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner e.V. (BDN). Die RLT ist zur Behandlung aller Tumore und Metastasen geeignet, die das prostataspezifische Membran-Antigen (PSMA) auf der Oberfläche der Krebszellen aufweisen. Ob das der Fall ist, lässt sich mit PSMA-PET/CT-Untersuchung ermitteln. Eine PSMA-PET/CT kommt infrage, wenn bei Patienten das Prostatakarzinom trotz Operation, Bestrahlung, Hormonentzugstherapie und moderner Medikamente weiter fortschreitet, was sich am ansteigenden PSA-Wert ablesen lässt.

Ob ein Patient eine Radionuklidtherapie erhält, entscheidet dann ein interdisziplinäres Tumorboard. Geben die Medizinexperten grünes Licht, wird dem Patienten eine radioaktive Therapiesubstanz in die

Vene injiziert: Eiweißmoleküle, die mit dem Betastrahler Lutetium-177 markiert sind. Das PSMA auf den Tumorzellen zieht die Eiweißmoleküle wie ein Magnet an, und die Strahlung des Lutetium-177 schädigt die bösartigen Zellen. „Es handelt sich im Prinzip um eine punktgenaue Bestrahlung von innen, die sich direkt gegen die Krebszellen richtet, das gesunde Gewebe nicht schädigt und kaum Nebenwirkungen hat“, erklärt Czech. In der Regel erhalten die Patienten vier RLT-Zyklen im Abstand von etwa acht Wochen.

Studien, die in 2021 veröffentlicht wurden, bestätigen jetzt die Erfahrungen bisheriger Untersuchungen und Anwendungen, wonach eine RLT mit Lutetium-177 die Metastasen bei austherapierten Prostatakrebspatienten für weitere Monate zurückdrängen und das Überleben verlängern kann. So kommt die randomisierte, prospektive Phase-3-Studie VISION [1] mit 831 Patienten zu dem Ergebnis, dass sich das durchschnittliche Gesamtüberleben durch eine Lutetium-177-Therapie um vier Monate verlängert: Während das mediane Gesamtüberleben bei Patienten, die mit Lutetium-177-Therapie plus Standardtherapie behandelt wurden, 15,3 Monate betrug, belief sich diese Zeitspanne auf nur 11,3 Monate bei Patienten, die einzig die Standardtherapie erhielten. Die Autoren plädieren dafür, die RLT mit Lutetium-177 in die klinische Routine zu übernehmen.

Ob und wie gut eine RLT anschlagen wird, sagt eine PSMA-PET/CT acht bis zehn Wochen nach dem zweiten RLT-Zyklus mit großer Zuverlässigkeit voraus. Wie die Ergebnisse aus der aktuellen Studie [2] beweisen, sprechen 75 Prozent der Patienten auf eine RLT an. Sie gewinnen damit zusätzliche Lebenszeit, die bis zu zwölf Monaten betragen kann, er-



läutert Studienautor Norbert Czech. Diese Patienten lassen sich mithilfe der PSMA-PET/CT präzise herausfiltern. Diese Information ist wichtig für die weitere Therapieplanung für Patienten, die von der RLT nicht profitieren, führt der Nuklearmediziner aus [3].

Fazit

Insgesamt ist die RLT ein großer Gewinn für Patienten mit metastasiertem Prostatakrebs: Die Nebenwirkungen der RLT wie Mundtrockenheit und Müdigkeit sind gering. Gleichzeitig sei der Gewinn an Lebensqualität durch deutliche Schmerzreduktion und wiedergewonnenen Appetit groß.

Red. ◀

Berufsverband Deutscher Nuklearmediziner e.V.

Quellen:

- [1] Morris MJ, De Bono JS, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, et al. 2021. Phase III study of lutetium-177-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION). JCO 39:18_suppl, LBA4-LBA4. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.LBA4
- [2] Prasad V, Huang K, Prasad S, Makowski MR, Czech N, Brenner W. 2021. In Comparison to PSA, Interim Ga-68-PSMA PET/CT Response Evaluation Based on Modified RECIST 1.1 After 2nd Cycle Is Better Predictor of Overall Survival of Prostate Cancer Patients Treated With 177Lu-PSMA. Front. Oncol. 11:578093. doi: 10.3389/fonc.2021.578093
- [3] Khreish F, Ebert N, Ries M, et al. 2020. 225Ac-PSMA-617/177Lu-PSMA-617 tandem therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: pilot experience. Eur J Nucl Med Mol Imaging 47: 721-728. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04612-0>

Künstliche Intelligenz in der Krebsmedizin

Künstliche Intelligenz (KI) hält zunehmend Einzug in den Alltag, auch in der Krebsmedizin. Sie soll medizinisches Personal nicht ersetzen, hat aber das Potential, bei Entscheidungen zu unterstützen und Diagnosen und Therapien zu verbessern. Am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC) arbeiten Forschende gemeinsam mit Expertinnen und Experten aus der Klinik an neuen KI-basierten Anwendungen für die Krebsmedizin. Anlässlich des Weltkrebstages am 4. Februar gibt das NCT/UCC einen Einblick in die KI-Forschung am Standort.

Spracherkennung auf dem Mobiltelefon, Spam-Filter auf dem PC oder die Wahl einer möglichst staufreien Route mit dem Navigationssystem – intelligente Programme gewinnen in unserem Alltag rasant an Bedeutung. Auch in der Krebsmedizin gibt es zahlreiche mögliche Einsatzgebiete für KI-basierte Systeme: etwa bei der Diagnose von Tumorerkrankungen, der Wahl der individuell besten Therapie oder bei der chirurgischen Behandlung von Patientinnen und Patienten. Künstliche Intelligenz basiert auf der blitzschnellen Analyse riesiger Datenmengen durch Computerprogramme, die mithilfe sich selbst anpassender Algorithmen Muster und Gesetzmäßigkeiten in den Daten erkennen. Dabei kann es sich um Muster in Bildern handeln – wie bestimmte Zellen oder anatomische Strukturen – oder um Beziehungen zwischen verschiedenen Daten wie Laborbefunden und Informationen zum Behandlungsverlauf. Das Gelernte wird verallgemeinert und in Form von mathematischen Modellen abgespeichert. Nach einem gelungenen Trainingsprozess ist das Computerprogramm in der Lage, auf ähnliche neue Ereignisse

adäquat zu reagieren. Die Komplexität von KI-Methoden reicht von vergleichsweise einfachen Algorithmen, die beispielsweise die Ergebnisse verschiedener Entscheidungsbäume kombinieren, bis hin zu künstlichen neuronalen Netzen, die zahlreiche mathematische Funktionen ähnlich wie Neuronen im menschlichen Gehirn miteinander verknüpfen. „Trotz aller Fortschritte in der KI-Forschung liegt die Verantwortung für medizinische Entscheidungen heute wie in Zukunft bei der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt. Künstliche Intelligenz kann den Medizinerinnen und Medizinern lediglich wichtige Entscheidungshilfen liefern“, sagt Prof. Martin Bornhäuser, Mitglied im geschäftsführenden Direktorium des Nationalen Centruns für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC) und Direktor der Medizinischen Klinik I des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus Dresden.

Schnellere und präzisere Krebsdiagnostik

Für die Krebsdiagnostik haben Forschende am NCT/UCC, des Dresdner Uniklinikums und der TU Dresden erstmals ein Computersystem entwickelt, das mithilfe künstlicher Intelligenz eine akute myeloische Leukämie (AML) und eine für die Therapie wichtige Mutation präzise erkennen kann. Während die herkömmliche Analyse eines Knochenmarkausstrichs unter dem Mikroskop viel Fachwissen und mehrere Stunden Zeit braucht, kann der neu entwickelte Algorithmus in weniger als zehn Sekunden entartete Zellen „enttarnen“ und die Erkrankung präzise erkennen. Demnächst soll die Diagnostik von Dresden aus als weltweiter Service angeboten werden.

Auch für den Bereich der Hautkrebs-Diagnostik gibt es vielversprechende Ansätze. So beteiligt sich das Unikli-

nikum Dresden als eine von deutschlandweit acht Unikliniken an einem Projekt, das ein KI-basiertes Assistenzsystem zur Erkennung von schwarzem Hautkrebs in den klinischen Alltag übertragen will. Ziel ist es, einen leistungsstarken Algorithmus, der zuvor mit gut 12.000 Bildern trainiert wurde, unter realen klinischen Bedingungen zu verbessern. Denn hier können unterschiedliche Bildaufnahmegeräte zum Einsatz kommen oder die Handhabung des Untersuchungsinstruments zwischen Ärztinnen und Ärzten variieren. Um die KI auf diese Abweichungen und ortsspezifischen Gegebenheiten vorzubereiten, werden in Dresden aktuell 100 Melanome und 100 gutartige Hautveränderungen mit Smartphone und aufgesetztem Dermatoskop fotografiert, durch Experten analysiert und durch Gewebeanalysen untersucht. Anschließend fließen die Daten in das Training des Computersystems ein. Geleitet wird das „Skin Classification Project“ (SCP2) vom Deutschen Krebsforschungszentrum.

Kurz vor der Marktreife befindet sich ein System für die Diagnostik bei Brust- und Magenkrebs, das vom Dresdner Start-up asgen gemeinsam mit dem Institut für Pathologie des Uniklinikums Dresden erprobt wird. Das System analysiert, ob ein Gen namens „HER2“ besonders aktiv ist, was ausschlaggebend für eine mögliche zielgerichtete Antikörper-Therapie ist. Das intelligente Programm erkennt Zellkerne und mit Fluoreszenzfarbstoffen markierte DNA-Abschnitte und kann deutlich schnellere und präzisere Ergebnisse liefern als eine stichprobenartige manuelle Auszählung. Trainiert wurde es in der Vergangenheit mit händisch markierten Abbildungen von über 10.000 Zellkernen. Aktuell wird es bei rund hundert Patientinnen und Patienten parallel zur Standarddiagnostik angewandt und überprüft. Künftig soll

Fortschritte in der Krebsimmuntherapie durch Analyse des Darmmikrobioms

Durch Erkennen der Bedeutung, welche die individuelle Zusammensetzung des menschlichen Mikrobioms für die Präzisionsmedizin haben kann, können zukünftig fundamentale Schritte für Therapieentscheidungen bei Krebspatientinnen und -patienten gesetzt werden. Ein Forschungsfeld, dem jetzt neu ein höherer Stellenwert beigemessen wird und das entscheidende Auswirkungen auf die Gestaltung der Behandlungsoptionen zu liefern vermag.^{1,2}

Das Mikrobiom im Darm – ein besonderer Einflussfaktor auf die Gesundheit

Vergleichbar mit der genetischen Ausstattung, wird auch der individuellen Zusammensetzung des Mikrobioms eine ausschlaggebende Einflussnahme auf unterschiedliche Erkrankungen zugeschrieben. Unser Körper besitzt ungefähr 25.000 Gene in jeder Zelle, aber das menschliche Mikrobiom wird auf das 150-fache unserer körpereigenen Erbmasse eingeschätzt. Um genau zu sein, umfasst das Mikrobiom die Gesamtheit der im menschlichen Körper vorhandenen Mikroorganismen – demnach Bakterien, deren Anteil 98% zuzuschreiben ist, genauso wie Viren, Pilze und Archaeen – welche sich primär im Darmtrakt befinden.³ Deren umfassende physiologische Fähigkeiten wurden bislang mit der Verdauung, der Unterstützung des Immunsystems, der Regulierung des Geschmackssinns sowie der Beeinflussung der Stimmung in Verbindung gebracht.

Diversität führt zu Resilienz

In rezenten Studien konnte belegt werden, dass eine höhere Diversität der Mikrobiom-Zusammensetzung mit einem positiven Ansprechen auf Chemo- und Im-

muntherapien korreliert.⁴ Durch eine größere Diversität der Bakterienarten im Darm ergibt sich ein höherer Resilienzgrad des Mikrobioms. Je mehr unterschiedliche Bakterienarten im Darm gleichmäßig vorkommen, desto höher ist die Diversität und desto widerstandsfähiger ist grundsätzlich das Mikrobiom.⁵ Infolgedessen eröffnet sich unter anderem die Möglichkeit einer echten Personalisierung der Krebsimmuntherapie. Insbesondere bei Patientinnen und Patienten, die eine entsprechend vielfältige Zusammensetzung des Mikrobioms im Darm aufwiesen, konnte ein erhöhtes Ansprechen auf Therapien nachgewiesen werden.⁵

Die Zusammensetzung des Mikrobioms kann den Therapieerfolg determinieren

Es wurde darüber hinaus ein Zusammenhang zwischen einer unzureichenden beziehungsweise abnormalen Zusammensetzung des Mikrobioms und einem Non-Response auf Checkpoint-Inhibitoren festgestellt. Im Zuge einer erfolgreichen Behandlung mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren, welche auf PD-1/PD-L1 sowie CTLA-4 Signalwege abzielen, wurde eine von T-Lymphozyten ausgelöste Stimulierung des Immunsystems beobachtet. Diese führt zu einer gehemmten Reaktion der Inhibitionsrezeptoren, die das Erkennen und Zerstören von Krebszellen ermöglicht.

Großes Potenzial liegt daher in der Entwicklung von prädiktiven diagnostischen Verfahren, die Einblick liefern in die Zusammensetzung des Darmmikrobioms. Mit diesen Tests könnten Therapieentscheidungen getroffen werden, die zu einer größeren Wirksamkeit im Hinblick auf eine potenzielle Anti-Tu-

mor-Immunität beitragen.^{6,7}

Die Mikrobiomforschung ist in Österreich angekommen

Weltweit führend in der Mikrobiomdiagnostik ist das Wiener Medtech Unternehmen Biome Diagnostics, welches derzeit gemeinsam mit sechs österreichischen Onkologie Zentren an der Entwicklung eines prognostischen Tests für die Krebsimmuntherapie in den Entitäten NSCLC, RCC und Melanom arbeitet.

Das Mikrobiom – ein prädiktiver Faktor, um Ansprechen und Nebenwirkungen moderner Immuntherapien abschätzen zu können

Das Ziel ist es, zukünftig ein Ansprechen auf Immuntherapien vorauszusagen und die klinische Krebsimmuntherapie zu personalisieren. Voraussagen des Einsatzes von Immun-Checkpoint-Inhibitoren inkludieren hier sowohl mögliche Nebenwirkungen als auch das ganzheitliche Ansprechen auf verfügbare Behandlungsmethoden. Mit der Einführung dieser Testmethoden wird es möglich sein, einen maßgeblichen Beitrag für erfolgreiche Krebstherapien zu leisten.

Referenzen:

1. Silvan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. Science 2015; 350:1084-9.
2. Vétizou M, Pitt JM, Dailère R, et al. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 Blockade relies on the gut microbiota. Science 2015; 350:1079-84.
3. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature 2010; 464:59-65.

Hormonabhängiges fortgeschrittenes Prostatakarzinom

ADT-Basistherapie mit Leuprorelin überzeugt seit fast 20 Jahren

Das Leuprorelinacetat (Eligard®) hat sich in der Behandlung des hormonabhängigen fortgeschrittenen Prostatakarzinoms als effektiv und verträglich bewährt. Das zeigen neben den Zulassungsstudien auch nicht-interventionelle Studien mit Daten aus der täglichen Praxis: Der Agonist des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH) senkt die Testosteronspiegel bei Männern zuverlässig und langanhaltend unter den Kastrationsgrenzwert von 20 ng/dl und die PSA-Werte werden um im Schnitt 96% reduziert [1-6].

Neben der einfachen und flexiblen Anwendung überzeugen vor allem die gute Verträglichkeit und die zuverlässige Wirksamkeit des GnRH-Analogons, berichtet in einem Interview Dr. med. Robert Rudolph, FA für Urologie in Kirchheim unter Teck. „Wir haben Patienten, die das Präparat seit über sechs bis sieben Jahren bekommen und immer noch ein gutes Ansprechen zeigen – auch bei hoher Tumorlast und massiver Metastasierung“, konstatiert Rudolph.

Das Medikament ist für die Behandlung des hormonabhängigen fortgeschrittenen Prostatakarzinoms sowie in Kombination mit Radiotherapie für die Behandlung des lokalisierten Hochrisiko- und lokal fortgeschrittenen hormonabhängigen Prostatakarzinoms zugelassen [7]. „Das GnRH-Analogon überstimuliert die Hypophyse und führt so zu einem sekundären Testosteronverlust nach negativer Hormon-Rückkopplung bis in den Kastrationsbereich“, erläutert Rudolph den Wirkmechanismus des Medikamentes. „Sind die Laborwerte gesunken und der Patient kann wieder Wasserlassen, leidet aber beispielsweise unter dem sexuellen Funktionsverlust oder Hitzewallungen, kann die ADT unterbrochen werden und der Patient erreicht wieder normale Testosteronspiegel“, erläutert der Urologe. Eine solche Unterbrechung berge aber auch das Risiko einer Progression zum kastrationsresistenten Tumor. Laut Rudolph sollten die Patienten hierüber aufgeklärt und die ADT-Therapie möglichst kontinuierlich und langfristig beibehalten werden, um deren Pro-

gnose zu verbessern. Darüber hinaus wird die Fortführung der ADT von den Leitlinien auch bei einem Progress zum kastrationsresistenten Tumor empfohlen [8].

Depot-Formulierung erlaubt flexible Anwendung

Eligard® enthält Leuprorelinacetat als Pulver, das mit zwei biologisch abbaubaren Copolymeren und einem flüssigen Trägermaterial vermischt und dann subkutan injiziert wird. Dort bildet die Lösung ein festes Depot (Atrigel®), aus dem der in drei Dosisstärken verfügbare Wirkstoff (7,5 mg, 22,5 mg und 45 mg) kontinuierlich über entsprechende Zeiträume von einem, drei oder sechs Monaten freigesetzt wird [7]. Die drei unterschiedlichen Dosisstärken ermöglichen eine flexible Anwendung, was zu der guten Adhärenz des Medikaments beiträgt. In seiner Praxis, sagte Rudolph, habe sich die Vierteljahres-Dosierung durchgesetzt.

Praktische Erfahrung untermauert klinische Studiendaten

Unabhängig von den Dosierungen und den damit verbundenen Intervallen reduziert der GnRH-Agonist die Testosteronspiegel rasch und anhaltend stabil unter den Kastrationsgrenzwert von 20 ng/dl und senkt die PSA-Werte. Das zeigen die Daten der zulassungsrelevanten Studien mit dem GnRH-Analogon [1-3]: Über alle Studien hinweg erreichten 91% der Patienten einen Testosteron-Nadir <5 ng/dl und der PSA-Wert reduzierte sich in der Folge um im Schnitt 96% [9,10]. Durch solch eine schnelle und möglichst tiefe Senkung des Testosteronspiegels unter 20 ng/dl kann die Zeit bis zur Entstehung eines kastrationsresistenten Prostatakarzinoms um bis zu sechs Jahre verlängert werden [11]. Unter Real-World-Bedingungen wurden Testosteron- und PSA-Werte konsistent auf <20 ng/dl und <0,6 ng/ml verringert [4-6].

Wie die langjährigen Erfahrungen von Rudolph zeigen, profitieren auch Patienten mit hoher Tumorlast und Metastasie-

rung: So bildeten sich bei einem Patienten mit stärksten Metastasen-bedingten Knochenschmerzen, der extrem gut auf die Eligard®-Behandlung* ansprach, Tumor und Metastasierung innerhalb von drei Monaten soweit zurück, dass er schmerzfrei wurde und sich sein physischer Zustand in dieser Zeit deutlich verbesserte. In einem weiteren Fall konnte ein großer Tumor im Unterleib mit massiver Metastasierung im Bauchraum und kleinen Becken rasch mit der Eligard®-ADT* kontrolliert werden: Im CT waren ein Vierteljahr später keine Metastasen mehr nachweisbar. Der Effekt sei anhaltend gewesen, berichtet Rudolph, und seit über zehn Jahren bei guter Lebensqualität die Basistherapie des Patienten.

Günstiges Nebenwirkungsprofil

Das Medikament wird allgemein gut vertragen. Häufigste lokale Nebenwirkungen sind vorübergehendes, meist mildes Brennen und Stechen an der Injektionsstelle. Der Verlust der Sexualfunktion, Hodenatrophie und Hitzewallungen sind als systemische Nebenwirkungen direkte Folge des Hormonentzugs. Vereinzelt entwickeln Patienten Müdigkeit bzw. Fatigue oder Nausea [1-3,7].

Im Praxisalltag hat Rudolph bislang gute Erfahrungen mit der Verträglichkeit des Medikamentes gesammelt. Schmerzen, die unter intramuskulärer Applikation häufig auftreten, besserten sich unter der subkutanen Formulierung. Fatigue habe der Urologe in seiner Praxis nur mit Präparaten wie GnRH-Antagonisten beobachtet, nicht aber mit dem Agonisten. Die Lebensqualität sei auch bei langen Therapieverläufen und nach Rezidiven gut. Eligard® – so das Fazit Rudolphs – bilde „eine ideale Basis für die Behandlung des hormonabhängigen Prostatakarzinoms, auf die alle zusätzlichen Therapien aufbauen.“ Red. ◀

* In Kombination mit Chemo- und/oder Radiotherapie

Literatur beim Verlag oder abrufbar unter https://www.urologen-infoportal.de/berichte/2022_literatur_eligard_recordati.pdf

Quellen:

- [1] **Perez-Marreno R, et al. 2002.** Clin Ther. 24(11):1902-1914
- [2] **Chu FM, et al. 2002.** J Urol. 168(3): 1199-1203
- [3] **Crawford ED, et al. 2006.** J Urol. 175:533-556
- [4] **Tunn UW. 2011.** BMC Urology. 11: 15
- [5] **Braeckman J, Michielsen D. 2014.** Arch Med Sci. 10(3):477-483
- [6] **Ohlmann CH, Gross-Langenhoff M. 2018.** Urol Int. 100(1):66-71
- [7] Aktuelle Fachinformationen ELI-GARD® [7,5 mg; 22,5 mg; 45 mg Depot]
- [8] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.01, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 22.09.2021)
- [9] **Pieczonka CM, et al. 2018.** Rev Urol. 20(2):63-68
- [10] **Shore ND, et al. 2017.** Br J Urol Int. 119(2):239-244
- [11] **Klotz L, et al. 2015.** J Clin Oncol. 33(10):1151-1156.

Neue Immuntherapie zielt auf den Prostatakrebs

Ob bei wiederkehrendem Prostatakrebs eine neuartige Immuntherapie helfen kann, wird jetzt in einer Studie am Universitätsklinikum Freiburg untersucht. Eine Kombination aus Immuntherapie, Operation und Bestrahlung gilt als besonders vielversprechend

Männern, bei denen der Krebs trotz operativer Entfernung der Prostata wiederkehrt, könnte eine neue Immuntherapie in Kombination mit einer präzisen Strahlentherapie helfen. Aufgrund erster vielversprechender Ergebnisse führt die Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Freiburg dazu eine Studie durch. Bei der Immuntherapie wird das Immunsystem des Patienten gezielt aktiviert, so dass es die Krebszellen besser erkennt und vernichtet. Auch ob die Immuntherapie die Wirkung einer Strahlentherapie verbessert, wird untersucht. Die geplante Studie wurde auf dem vom 17. bis 19. Februar in San Francisco abgehaltenen US-amerikanischen Krebskongress ASCO-GU präsentiert. Aktuell werden Probanden in die Studie aufgenommen.

Die Studie wurde ins Leben gerufen, weil Freiburger Experten davon deutliche Verbesserungen für Prostatakrebs-Patienten erwarten. Sie hoffen diese Form der Immuntherapie bald auch bei Prostatakrebs etablieren zu können, sagte Studienleiter Prof. Dr. Christian Gratzke, Direktor der Klinik für Urologie am Universitätsklinikum Freiburg. Die Klinik für Urologie gehört dem Tumorzentrum Freiburg – CCCF des Universitätsklinikums Freiburg an, das von der Deutschen Krebshilfe als Onkologisches Spitzenzentrum zertifiziert ist.

Bei der Behandlung von Patienten mit Tumoren des Urogenitaltrakts spielt an spezialisierten Zentren neben komplexen operativen

Ansätzen die personalisierte Medizin eine immer wichtigere Rolle. Dabei stimmen die Urologen gemeinsam mit Experten anderer Fachrichtungen die Therapie sehr aufwändig und präzise auf die molekularen Tumoreigenschaften ab. Auch Immuntherapien gehören zu dieser neuen Behandlungsart.

Die Antikörper leiten die Immunzellen zum Krebs

„Die Immuntherapie hat die Krebstherapie in den letzten Jahren revolutioniert und ist beispielsweise beim Harnblasenkarzinom oder beim Nierenzellkarzinom heute eine wichtige therapeutische Option“, so Gratzke. Das jetzt in der Studie eingesetzte Medikament enthält einen Antikörper, der den Immunzellen hilft, die schädlichen Krebszellen zu erkennen und zu bekämpfen. Zusätzlich wird untersucht, ob der attackierte Tumor empfindlicher auf eine Strahlentherapie reagiert.

Die Kombination von Immuntherapie mit Strahlentherapie wurde bei verschiedenen Erkrankungen beschrieben. Neunundvierzig Prostatakrebspatienten, bei denen der Krebs nach Totalentfernung der Prostata wiederkam, sollen nun in der Studie behandelt und engmaschig durch die Experten des Universitätsklinikums Freiburgs betreut werden. Sie erhalten für sechs bis acht Wochen die Immuntherapie. Bei guter Verträglichkeit kann sie bis zu einem Jahr verabreicht werden. *Red. ◀*

Kontakt:
Prof. Dr. Christian Gratzke
Ärztlicher Direktor der Klinik für Urologie
Universitätsklinikum Freiburg
Telefon: 0761 270-28910
christian.gratzke@uniklinik-freiburg.de



Sie lesen Qualität

Damit das auch so bleibt,

befragen wir Sie in

Kooperation mit **ifak**

in den nächsten Wochen.

Ihr Urteil ist uns wichtig.

Bitte nehmen Sie teil!



Nierenzellkarzinom: Erfolgsversprechende Kombination mit zwei bekannten Substanzen

Die neue Kombination des Immunecheckpoint-Inhibitors Pembrolizumab (Keytruda®) mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Lenvatinib (Kisplyx®) kann beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom (NZK) signifikant das Progressions- wie auch Mortalitätsrisiko reduzieren. Prof. Jens Bedke (Tübingen) bezeichnet dies als „Paradigmenwechsel“ in der Therapie des NZK. Die Zulassung für die Behandlung des fortgeschrittenen NZK im November 2021 durch die EU basiert auf den Ergebnissen der CLEAR-Studie (KEYNOTE-581).

Das NZK ist sowohl bei Männern als auch bei Frauen die häufigste Art von Nierenkrebs. Sie tritt jedoch bei Männern doppelt so häufig auf wie bei Frauen. Nierenzellkarzinome werden meist zufällig entdeckt, z.B. wenn bildgebende Verfahren wegen anderer Baucherkrankungen durchgeführt werden. Etwa 30% der Patienten mit NZK haben bereits bei der Diagno-

stellung eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung, weshalb das Überleben in hohem Maße vom Tumorstadium zu diesem Zeitpunkt abhängig ist. Die Prognose bei metastasierter Erkrankung ist mit einer Fünf-Jahres-Überlebensrate von 14% ausgesprochen ungünstig.

Ergebnisse der CLEAR-Studie

Die Zulassung der Kombinationstherapie basiert auf der Phase-III-Studie CLEAR/KEYNOTE-581. In ihr wurden 1.069 Patienten mit fortgeschrittenem NZK ungeachtet des PD-L1-Status auf zwei Behandlungsarme mit entweder der Kombination Pembrolizumab plus Lenvatinib oder mit Sunitinib randomisiert. Beide Therapien wurden hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit verglichen. Die Nachbeobachtungszeit betrug 26,5 Monate. Unter der Kombinationstherapie reduzierte sich das Progressions- und Sterberisiko um

61% im Vergleich zu Sunitinib, und das progressionsfreie Überleben erreichte 23,9 Monate bzw. 9,2 Monate. Die Gesamtansprechrate war unter der Kombinationstherapie mit 71% fast doppelt so hoch wie unter Sunitinib mit 36%.

Prof. Michael Staehler (München) meint: „Die Nebenwirkungen der Therapie mit Pembrolizumab und Lenvatinib jeweils in Monotherapie sind aus anderen Indikationen bekannt und die Kombination macht es meines Erachtens nicht schwieriger, diesen zu begegnen“. Er plädiert für eine individualisierte Therapie: „Die Dosierung der Kombination solle für den jeweiligen Patienten individuell entschieden werden“.

Helga Vollmer, M.A., München

Quelle: Virtuelle Launch Presse-Konferenz „Keytruda® (Pembrolizumab) mit Kisplyx® (Lenvatinib): Neue Kombinationstherapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom“ am 8.12.2021. Veranstalter: Eisai und MSD

Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom Positives CHMP-Votum für Enfortumab Vedotin

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat bereits im Dezember 2021 die Zulassung des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats Enfortumab Vedotin (PADCEV™) als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1 oder PD-L1-Inhibitor erhalten haben, empfohlen.

Das positive Votum basiert auf den Daten der globalen Phase-3-Studie EV-301, in der Enfortumab Vedotin im Vergleich zur Chemotherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom untersucht wurde, die

zuvor mit einer platinbasierten Chemotherapie und einem PD-1 oder PDL-1-Inhibitor behandelt worden waren. Die Ergebnisse der Studie, deren primärer Endpunkt das Gesamtüberleben war, wurden bereits veröffentlicht [1]. Das positive Votum des CHMP wird nun von der Europäischen Kommission geprüft.

Die EV-301-Studie ist eine weltweite multizentrische, unverblindete, randomisierte Phase-III-Studie zur Evaluierung von Enfortumab Vedotin im Vergleich zur vom Arzt jeweils gewählten Chemotherapie (Docetaxel, Paclitaxel oder Vinflunin) bei ca. 600 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor einen PD-1/PD-L1-Inhibitor und eine platinhaltige Chemothe-

rapie erhalten hatten. Primärer Endpunkt ist das Gesamtüberleben; zu den sekundären Endpunkten gehören progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrate, Dauer des Ansprechens und Krankheitskontrollrate sowie die Sicherheit, Verträglichkeit und verschiedene Parameter zur Lebensqualität.

Enfortumab Vedotin wird von Astellas und Seagen gemeinsam entwickelt. Bei Zulassung durch die Europäische Kommission wäre Enfortumab Vedotin das erste Antikörper-Wirkstoff-Konjugat in der EU für Menschen mit fortgeschrittenem und metastasiertem Urothelkarzinom.

Red. ◀

[1] Powles T, et al. 2021. NEJM 5;384(12): 1125-1135. doi: 10.1056/NEJMoa2035807. Pub 2021 Feb 12.

Blasenschwäche: Beckenboden in jedem Alter stärken

Auch ältere Menschen sollten ihre Beckenbodenmuskulatur trainieren. Es lohnt sich, auf die Körperhaltung zu achten. Beides zusammen kann helfen, einer Blasenschwäche vorzubeugen oder deren Symptome abzumildern.

Auf die Haltung kommt es an

Ohne es zu merken, überlasten viele Menschen ihren Beckenboden, etwa durch eine nachlässige Körperhaltung bei Tisch oder falsches Heben. Auf Dauer kann das dazu führen, dass der Beckenbodenmuskel die Blase nicht mehr zuverlässig verschließt und hin und wieder ungewollt Urin verloren geht. Wer kann, sollte daher seinen Rücken möglichst gerade halten, ob beim Treppensteigen, Niesen und Husten, beim Sitzen am Esstisch oder auf der Toilette. Zudem gilt: Hocken ist besser als Bücken. Anstatt mit gebeugtem Rücken die Einkaufskiste anzuheben oder Unkraut zu zupfen, sollte man in die Knie gehen und den Rücken gestreckt halten.

Der Beckenbodenmuskel ist von außen nicht zu sehen und für die meisten Menschen schwer zu spüren. Zur unterstützenden Behandlung einer Blasenschwäche raten Experten daher, im Rahmen einer Physiotherapie mit dem Beckenbodentraining zu beginnen. Um den Therapieerfolg langfristig zu erhalten, ist es wichtig, danach auch zuhause oder im Fitnessstudio dranzubleiben. Viele Studios bieten mittlerweile ein gerätegestütztes Beckenbodentraining an, das sich auch für Menschen eignet, die nicht mehr so beweglich sind. Für das Training zuhause gibt es auf der Webseite www.dsl-blasenschwaeche.de unter dem Menüpunkt „Tipps und Infos“ fünf illustrierte Übungen zum Nachmachen. Für sie braucht man lediglich einen Stuhl und eine Gymnastikmatte.

Unauffällig nebenbei trainieren

Ganz ohne Hilfsmittel kommt eine einfache, aber wirksame Übung aus, die sich sehr diskret beim Fernsehen, im Bus oder

im Büro ausführen lässt: Dabei zieht man für ein paar Sekunden den Beckenbodenmuskel bewusst zusammen, als würde man auf der Toilette den Urinstrahl unterbrechen.

Informationen und Tipps zum Alltag mit Blasenschwäche von der Diagnose bis zur Versorgung mit passenden Inkontinenzprodukten gibt es unter www.blasenschwaeche.de und www.inkontinenz.de. Die Broschüre „Aktiv und entspannt bei Blasenschwäche“ kann kostenfrei unter www.dsl-blasenschwaeche.de heruntergeladen oder angefordert werden.

Red. ◀



urologen.info

19. Jahrgang 2021

www.andrologen.info

www.urologen-infoportal.de

Herausgeber:

Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler
PD 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. 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
PD Dr. med. Jörn H. Witt
Prof. Dr. med. Vahudin Zugor
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Druckauflage: 4 600



Lektorat:

Martin Werner

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten vom 01.01.2021

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

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

Hinweis

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

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

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

ISSN: 2196-4874

Anzeige