

## In dieser Ausgabe:

### Uro-Onkologie

#### Nierenzellkarzinom

Zweitlinie nach einer Immuntherapie

Fettverlust bei Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren

#### Blasenkarzinom

1<sup>st</sup> Line mit Chemo-, Immuntherapie oder einer Kombination: Real-World-Erfahrungen

#### Prostatakarzinom

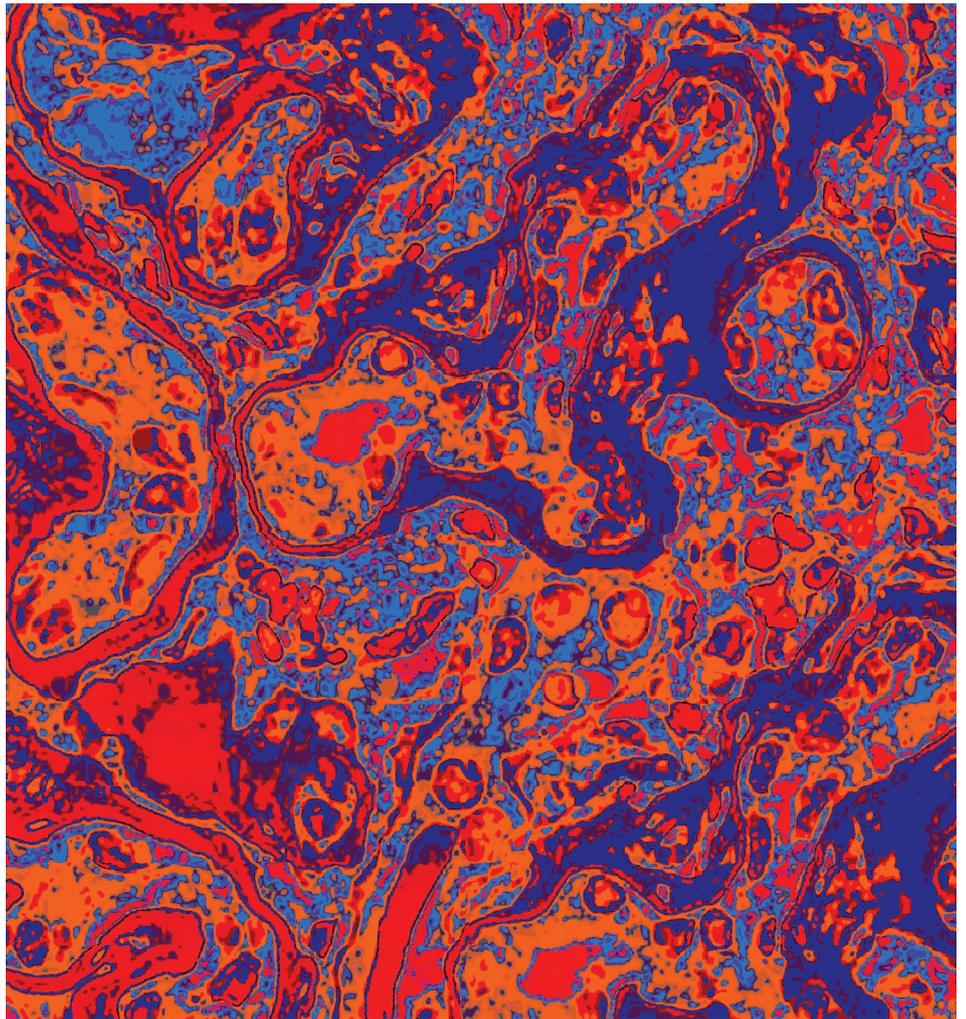
PROpel: Finale Gesamtüberlebensdaten

#### Berichte vom ASCO GU

Neues zu urologischen Tumoren

### Andrologie

Kardiometabolische Hinweise auf Hypogonadismus bei Diabetikern



Anzeige

## URO-ONKOLOGIE

32-47

### Nierenzellkarzinom

Zweitlinientherapie nach der Erstlinienbehandlung mit einer Immuntherapie-Kombination

Fettverlust bei Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren

CABOSEQ: Effektivität von Cabozantinib in der Zweitlinie nach vorausgegangenen Therapien

KEYNOTE-564: Exploratorische Post-hoc-Subgruppenanalysen zu adjuvanten Pembrolizumab

JAVELIN Renal 101: C-Reactives Protein als Prädiktiver Marker für Avelumab + Axitinib

### Blasenkarzinom

Behandlung mit Enfortumab-Vedotin alleine oder in Kombination mit Pembrolizumab

1st Line mit Chemo-, Immuntherapie oder einer Kombination: Real-World-Erfahrungen

Sequentielles intravesikales Gemcitabin/Docetaxel versus Bacillus Calmette-Guérin bei behandlungsnaivem HR-NMIBC

Sacituzumab-Govitecan in Kombination mit Pembrolizumab nach Progress mit Chemotherapie

Roboterassistierte operative Therapie eines seltenen Urachustumors

### Prostatakarzinom

PROpel: Finale Gesamtüberlebensdaten

Ergebnisse von PSMA PET/CT-geleiteter Strahlentherapie oder Operation ohne systemische Therapie

## ANDROLOGIE

48-51

Pharmakokinetik der Testosterontherapien und Tagesschwankungen des T-Spiegels bei jungen und älteren Männern

Effekte einer Niedrig-Kohlenhydrat-Diät auf erektile Funktion und Testosteronspiegel bei hypogonadalen Männern

Langfristige T-Behandlung und endokrine Parameter bei hypogonadalen Männern

Kardiometabolische Hinweise auf Hypogonadismus bei Diabetikern

Hypogonadismus, Altern und chronische Krankheiten bei der Charakterisierung erwachsener und älterer Männer mit erektiler Dysfunktion

## MEDIZINRECHT

52-53

Aufklärungspflicht - Update 2023

### Berichte von ASCO GU 2023

54-59

Neues zu urologischen Tumoren

## PHARMAFORUM / Meldungen / Berichte

60-63

Erstlinien-Erhaltungstherapie beim fortgeschrittenen Urothelkarzinom

mHSPC: Neue Dreifach-Therapie mit signifikantem Mehrfach-Benefit

Was gibt es Neues zu Apalutamid?

Ultraschall schaltet Krebsmedikament scharf

Impressum

## Metastasiertes klarzelliges Nierenzellkarzinom

## Progressionsfreies Überleben nach der Zweitlinientherapie bei Erstlinienbehandlung mit einer Immuntherapie-Kombination

In der Behandlung des metastasierten klarzelliges Nierenzellkarzinoms (mkzNZK) kommen verschiedene Kombinationen auf der Basis von Immuntherapien (IO) zum Einsatz – darunter die zwei Immuncheckpoint-Inhibition Ipilimumab und Nivolumab (IO/IO) und verschiedene Kombinationen eines gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptor gerichteten Tyrosinkinase-Inhibitors (TKI) mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (TKI/IO). Nicht bekannt ist, ob Patienten, die auf eine Erstlinien-IO/IO nicht ansprechen, durch Erhalt eines Zweitlinien-TKI ein langfristiges Überleben bewahren können. Anhand des progressionsfreien Überlebens nach der Zweitlinientherapie (PFS-2) lässt sich die Fähigkeit der Zweitlinientherapie bewerten, als Salvage-Therapie zu fungieren.

• In Übereinstimmung mit prospektiven klinischen Erstlinien-Studien bringt es die Studienkohorte auf eine ORR der Erstlinien-IO/IO und -TKI/IO auf 39% bzw. 65%, so dass die meisten Patienten der Real-World-Kohorte fähig sind, eine Folgetherapie zu erhalten.

• Die Befunde sprechen nicht für eine Veränderung der gegenwärtigen IO/IO- und TKI/IO-Behandlungsstrategien beim klarzelliges NZK.

In der retrospektiven Analyse wurden das PFS-2, das Gesamtüberleben und das Ansprechen auf die Zweitlinientherapie (ORR2nd) von 173 Patienten mit mkzNZK bewertet, die am Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) mit IO/IO oder TKI/IO behandelt worden waren. Von den Teilnehmern hatten 90 die Erstlinien-IO/IO und 83 eine Erstlinien-TKI/IO erhalten

Unterschiede der IO/IO-Gruppe gegenüber der TKI/IO-Gruppe umfassen mehr Patienten mit Hirnmetastasen (8,9% vs. 0,  $p=0,007$ ), mehr Patienten mit intermediärem, ungünstigem MSKCC- oder International Metastatic Renal Cell Carcinoma (IMDC)-Risiko (89% versus 66%,  $p < 0,001$ , bzw. 88% vs 68%,  $p=0,007$ ) und weniger Patienten mit vorheriger Nephrektomie (67% versus 86%,  $p=0,005$ ).

Bei Patienten in der IO/IO-Gruppe und bei 40 in der TKI/IO-Gruppe kam es zu einem PFS-2-Ereignis. Die mediane Dauer des PFS-2 für die in der Erstlinie mit IO/IO und mit TKI/IO behandelten Patienten betragen 23 bzw. 44 Monate (Log-Rank  $p=0,1$ ). Die (Restricted Mean Survival Time) RMST-Schätzung für PFS-2 mit Adjustierung den Propensity-Score sind 30 Monate für IO/IO und 33 Monate für TKI/IO (Abb. 1A). Kein signifikanter Unterschied des PFS-2 wurde zwischen den Gruppen in der Subgruppe Patienten ermittelt, die in der Zweitlinie einen TKI erhalten hatten ( $p=0,5$ ).

Fünfunddreißig Patienten in der IO/IO-Gruppe und 30 Patienten in der TKI/IO-Gruppe starben. Die mediane Dauer des Follow-up betrug 32 Monate für die Überlebenden. Die mediane Über-

lebensdauer für die IO/IO-Gruppe erreichte 50 Monate und 56 Monate für die TKI/IO-Gruppe (Log-Rank  $p=0,3$ ). Die für den Propensity-Score adjustierte RMST des OS sind 37 Monate für IO/IO und 38 Monate für TKI/IO (Abb. 1B). Bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Krankheitsrisiko nach IMDC-Kriterien gab es auch keinen statistisch signifikanten Unterschied des PFS-2 oder OS zwischen der Erstlinien-IO/IO- und TKI/IO-Gruppe: Die jeweiligen medianen PFS-2 für IO/IO vs. TKI/IO waren 19 versus 33 Monate ( $p=0,060$ ); das mediane OS betrug 39 vs. 51 Monate ( $p=0,1$ ). Das Ansprechen auf die Erstlinientherapie (ORR1st) und die medianen Monate auf der Erstlinie waren mit TKI/IO höher als mit IO/IO (65% vs. 39%,  $p < 0,001$ ; 16 vs. 5,1,  $p < 0,001$ ).

Das ORR2nd war in der IO/IO-Gruppe signifikant höher (47% von 59 Patienten) als in der TKI/IO-Gruppe (13% von 48 Patienten;  $p < 0,001$ ). Es bestand kein signifikanter Unterschied der ORR2nd zwischen Patienten, die auf die Erstlinientherapie ansprachen oder nicht ansprachen (IO/IO: 50% vs. 47%,  $p > 0,9$ , und TKI/IO: 14% vs. 10%,  $p > 0,9$ ). Das mediane behandlungsfreie Intervall belief sich auf 1,2 Monate für die IO/IO-Gruppe und 2,2 Monate für die TKI/IO-Gruppe. Red. ◀

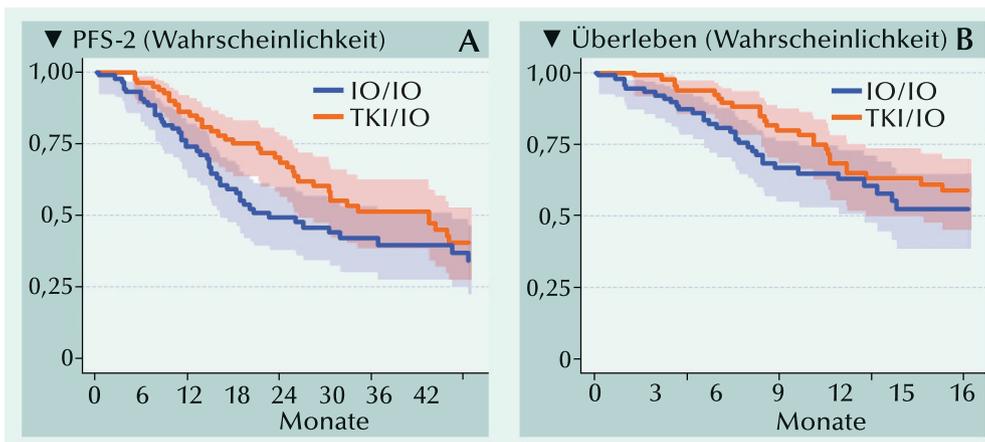


Abb. A, B: Zeit bis zum Ereignis für IO/IO vs. TKI/IO-Kombinationstherapien. (A) Die mediane PFS-2-Zeit für in der Erstlinie mit IO/IO und TKI/IO behandelte Patienten beträgt 23 bzw. 44 Monate (Log-Rank  $p=0,1$ ). (B) Für Überlebende betrug die mediane Dauer des Follow-up 32 Monate. Die mediane Überlebensdauer erreichte 50 Monate für die IO/IO-Gruppe und 56 Monate für die TKI/IO-Gruppe (Log-Rank  $p=0,3$ ).

Fitzgerald KN, Duzgol C, Knezevic A, et al. 2023. Progression-free survival after second line of therapy for metastatic clear cell renal cell carcinoma in patients treated with first-line immunotherapy combinations. Eur Urol 83:195–199.

Anzeige

## Metastasiertes klarzelliges Nierenzellkarzinom (mkzNZK) Fettverlust bei Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren

Der prognostische Einfluss von Fettverlust bei Patienten mit mkzNZK unter der Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI) wurde bestimmt.

**D**aten von mit ICI behandelten mkzNZK-Patienten wurden retrospektiv analysiert. Veränderungen der Querschnittsfläche des subkutanen Fetts (SF), des viszeralen Fetts (VF) und des Gesamtfetts (TF) auf den abdominalen Computertomographien vor und nach der Behandlung wurden in Prozenten ausgedrückt und durch die Zeitspanne zwischen den Scans dividiert ( $\Delta$ SF,  $\Delta$ VF bzw.  $\Delta$ TF in %/Monat).

Die Studienkohorte bestand aus 44 Männern und 16 Frauen im medianen Alter von 58 Jahren. Während des Follow-up von median 14,1 Monaten starben 26 Patienten.

Das mediane  $\Delta$ SF,  $\Delta$ VF und  $\Delta$ TF betragen -2,1%/Monat, 0,2%/Monat bzw. -0,4%/Monat. Als Cutoff-Werte des SF-, VF- und TF-Verlustes wurden  $\Delta$ SF <-5%/Monat,  $\Delta$ VF <-8%/Monat bzw.  $\Delta$ TF <-10%/Monat definiert. Danach betrug die Anzahl Patienten mit SF-, VF- und TF-Verlust 20 (33,3%), 46 (76,7%) bzw. 13 (21,7%). Patienten mit SF-Verlust waren signifikant jünger (median, 53,5 vs. 58,5 Jahre,  $p=0,031$ ), hatten einen geringeren BMI (median, 21,9 kg/m<sup>2</sup> vs. 24,0 kg/m<sup>2</sup>,  $p=0,003$ ) mit höherer Prävalenz eines Untergewichts (15,0 vs. 0,0%,  $p=0,033$ ) und eine geringere

Prävalenz von Adipositas (5,0% vs. 32,5%,  $p=0,023$ ), einen geringeren VF-Index (median, 23,1 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> vs. 38,2 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>,  $p=0,017$ ) und TF-Index (median, 57,8 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> vs. 87,7 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>,  $p=0,042$ ) als Patienten ohne SF-Verlust.

### Gesamtüberleben

Das mediane OS in der Gesamtkohorte betrug 24,2 Monate. Bei SF-Verlust waren es median 9,5 Monate ( $p < 0,001$ ), bei VF-Verlust median 12,7 Monate ( $p=0,056$ ) und bei TF-Verlust median 12,7 Monate ( $p < 0,003$ ) (Abb. A-C).

In multivariabler Analyse waren  $\Delta$ SF,  $\Delta$ VF und  $\Delta$ TF um 5%/Monat mit 49%, 15% bzw. 37% erhöhtem Risiko für Tod assoziiert.

### Progressionsfreies Überleben

Bei allen Patienten betrug das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) 9,4 Monate. Patienten mit SF-Verlust, VF-Verlust und TF-Verlust hatten mediane PFS von 2,6, 3,3 bzw. 2,9 Monaten. Ohne Verluste an SF, VF und TF waren es entsprechend 33,5, 12,7 bzw. 12,9 Monate ( $p < 0,001$ ). In univariabler Cox Proportional-Analyse zeigte es sich, dass Fettverluste bezüglich  $\Delta$ SF und  $\Delta$ TF signifikant mit einem ungünstigen PFS assoziiert waren. Die As-

soziation hatte nach Adjustierung für Kovariate Bestand. Dabei zeigte es sich, dass die Abnahme des SF und des TF um 5%/Monat das Risiko für Tod um 57 bzw. 36% erhöhen.

### Krankheitsansprechen

Komplettansprechen, partielle Ansprechen und stabile Krankheit wurden bei 6, 21 bzw. 9 Patienten der Gesamtpopulation erreicht. Das entspricht einer objektiven Ansprechrate (ORR) von 45,0%. Patienten mit SF-Verlust hatten eine signifikant niedrigere ORR auf die ICI-Therapie als diejenigen ohne SF-Verlust (10,0 vs. 62,5%,  $p < 0,001$ ). Das beste Gesamtansprechen unterschied sich zwischen Patienten mit und ohne SF-Verlust. Patienten mit SF-Verlust hatten eine niedrigere Rate an partiellem Ansprechen (10,0 vs. 47,5%,  $p=0,004$ ) und eine höhere Rate an progressiver Krankheit (75,0 vs. 20,0%,  $p < 0,001$ ). Patienten mit SF-Verlust hatten auch eine niedrigere Rate des klinischen Benefits (10,0% vs. 62,5%,  $p < 0,001$ ) und eine höhere Rate ohne klinischen Benefit (75,0 vs. 25,0%,  $p < 0,001$ ). Red. ◀

Lee JH, Hwang S, Jee BA, et al. 2023. Fat loss in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors. Int J Mol Sci 24, 3994.

- Bei Patienten mit metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom, die eine Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor erhalten, ist der Verlust von subkutanem Fett nach Initiation der Behandlung ein ungünstiger, signifikanter und unabhängiger Prognosefaktor für OS und PFS.

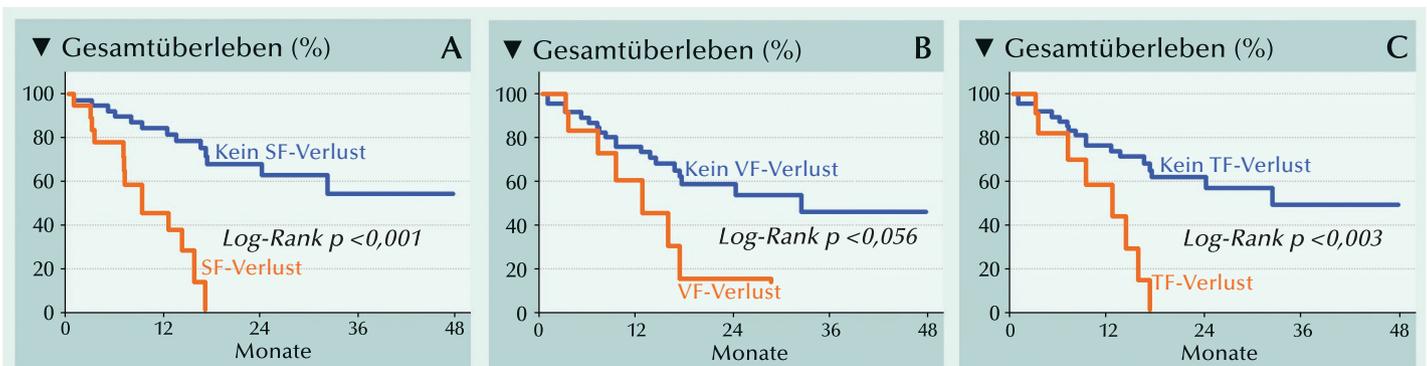


Abb. A-C: Gesamtüberleben nach subkutanem Fett (SF)-Verlust (A), viszeralem Fett (VF)-Verlust (B) und Gesamtfett (TF)-Verlust (C). SF-Verlust, VF-Verlust und TF-Verlust waren als  $\Delta$ SF <-5%/Monat,  $\Delta$ VF <-8%/Monat bzw.  $\Delta$ TF <-10%/Monat definiert.

Anzeige

## Behandlungsrefraktäres fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom

## CABOSEQ: Effektivität von Cabozantinib in der Zweitlinie nach unterschiedlichen vorausgegangenen Therapien

Nur begrenzte Daten stehen zur Verfügung, die die Aktivität von Cabozantinib (CABO) als Zweitlinien (2L)-Therapie nach einer Standardbehandlung mit Ipilimumab-Nivolumab (IPI-NIVO) oder Immunonkologie (IO)/vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Inhibitor Kombinationen (IOVE) bewerten. Unter Verwendung der International Metastatic Renal Cell Carcinoma (IMDC)-Datenbank wurde eine große multizentrischen Beobachtungskohortenstudie durchgeführt, in der aufeinanderfolgende Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (mNZK) aus 40 Zentren in 14 Ländern ausgewertet wurden.

• In einem großen Real-World-Datensatz wurde von 2L-CABO nach allen gegenwärtig aktuellen 1L-Therapien klinisch bedeutungsvolle Aktivität vorgefunden.

• Es wurde kein signifikanter Unterschied des OS bei einer 2L-CABO basierten Therapie nach Art der erhaltenen 1L-Therapie gefunden: 1L-IPI-NIVO (Referenzgruppe) vs. 1L-IOVE und 1L-PAZ/SUN.

A nhand der IMDC-Daten sollten bei Patienten mit mNZK die objektive Ansprechrate, die Zeit bis zum Fehlschlagen der Behandlung (ZFT) und das Gesamtüberleben (OS) von 2L-CABO nach IPI-NIVO, IOVE-Kombinationen, Pazopanib oder Sunitinib (PAZ/SUN) wie auch anderen 1L-Therapien ermittelt werden. Primäre Endpunkte waren die ZFT und das OS von mit 2L-CABO behandelten Patienten auf Basis der vorausgegangenen 1L-Therapie. Die objektive Ansprechrate (ORR) von Patienten mit bewertbarem Ansprechen gehörte zu den sekundären Endpunkten.

**Baseline-Charakteristika**

Von insgesamt 346 mit 2L-CABO behandelten Patienten waren 78 mit IPI-NIVO, 46 mit IOVE, 161 mit PAZ/SUN und 61 mit anderen in der 1L behandelt worden. Von der Gesamtkohorte waren 12,6%, 62,6% bzw. 24,8% als mit günstigem, interme-

diärem oder ungünstigem IMDC-Risiko eingestuft. In 83,6% der Fälle lag eine klarzellige Histologie und in 18,5% der Fälle eine sarkomatöide Komponente vor.

Die Baseline-Charakteristika der 2L-CABO-Patienten wiesen nach 1L-Therapie stratifiziert keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, Geschlecht, Metastasenorte oder sarkomatöider Differenzierung auf. Wie zu erwarten, waren vermehrt Patienten mit ungünstigem IMDC-Risiko in der 1L mit IPI-NIVO behandelt worden (37,5% vs. 17,1 mit IOVE vs. 22,9 mit PAZ/SUN). Deutlich weniger Patienten mit einem nicht-klarzelligem Tumor hatten in der 1L eine IOVE (10,8%) oder eine IPI-NIVO (8,5%) vs. PAZ/SUN (15,9%) erhalten ( $p=0,004$ ).

**Zeit bis zu Ereignis-Endpunkten**

Die mediane Nachverfolgungsdauer für OS betrug 9,5 Monate seit Beginn der 2L-CABO. Das mediane OS in der Gesamtpopulation

betrug 18,1 Monate (Abb. A). Nach der 1L-Therapie stratifiziert erreichte das mediane OS für 2L-CABO bei einer 1L mit IPI-NIVO, mit IOVE, mit PAZ/SUN und mit anderen 21,4, 15,7, 20,7 bzw. 14,3 Monate (Abb. B).

Die mediane ZFT in der Gesamtpopulation betrug 7,6 Monate. Nach der 1L-Therapie stratifiziert wurden vergleichbare Zeiten registriert: Die mediane ZFT für 2L-CABO bei einer 1L mit IPI-NIVO, mit IOVE, mit PAZ/SUN und mit anderen betrug 6,9, 5,7, 8,2 bzw. 6,8 Monate.

In einer nach IMDC-Risikogruppe adjustierten multivariablen Regressionsanalyse, wurde kein signifikanter Unterschied des OS in 2L-CABO behandelten Patienten auf Basis der Art ihrer 1L-Therapie. Kein Unterschied ergab sich beim Vergleich von 1L-IPI-NIVO (Referenzgruppe) mit 1L-IOVE.

**Bestes Gesamtansprechen**

Bei den 346 2L-CABO-Patienten war in 268 Fällen (77,4%) ein Ansprechen bewertbar. In der 2L war die ORR unabhängig von der erhaltenen 1L-Therapie vergleichbar: 26,4% nach IPI-NIVO vs. 32,5% nach IOVE vs. 25,2% nach PAZ/SUN vs. 20,8% nach anderen. Ein numerisch höherer Anteil Patienten erfuhr primär progressive Krankheit als bestes Ansprechen. Red. ◀

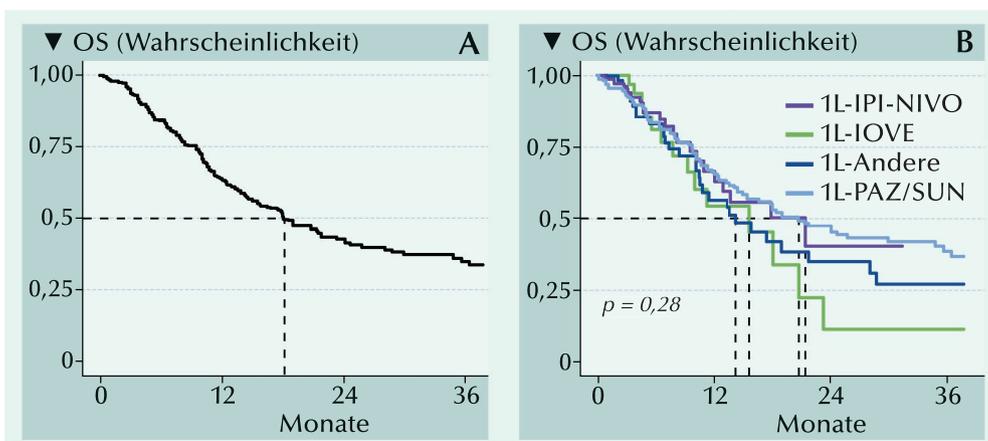


Abb.: A – Gesamtüberleben (OS) in der Gesamtkohorte ab Initiierung der 2L-Behandlung mit Cabozantinib. B – OS ab Initiierung von 2L-Cabozantinib nach Art der erhaltenen Erstlinientherapie

Navani V, Wells JC, Boyne DJ, et al. 2023. CABOSEQ: The effectiveness of cabozantinib in patients with treatment refractory advanced renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC). Clin Genitourin Cancer 21:106.e1–106.e8.

Anzeige

## Klarzelliges Nierenzellkarzinom (NZK) Exploratorische Post-hoc-Subgruppenanalysen der KEYNOTE-564-Studie zu adjuvantem Pembrolizumab

Die aktualisierte Effektivitätsanalyse der KEYNOTE-564-Studie (medianes Follow-up: 30,1 Monate) ergab für Pembrolizumab einen anhaltenden DFS (krankheitsfreies Überleben)-Benefit versus Placebo. Da die Patienten mit uneinheitlichem Rezidivrisiko behaftet waren, wurden post-hoc Analysen mit nachträglich gebildeten UISS-Risikogruppen durchgeführt. Das validierte Prognosemodell UISS (University of California Los Angeles Integrated Staging System) für Nierenkrebs verwendet zum Staging die Größe des Primärtumors, die Lymphknotenbeteiligung und das Vorliegen von Metastasen sowie den Fuhrman-Grad und den ECOG Performance Status zur Prädiktion von 5-Jahres-Überlebensraten nach Nephrektomie.

• In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der ITT-Population verlängerte adjuvantes Pembrolizumab im Vergleich mit Placebo das DFS in allen Subgruppen.

• Die Ergebnisse der exploratorischen Analyse sind eine weitere Unterstützung für die Anwendung von adjuvantem Pembrolizumab als Standardbehandlung für NZK-Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko.

In der KEYNOTE-564-Studie sollte Pembrolizumab (Pembro) als adjuvante Therapie für Patienten mit klarzelligem NZK gegenüber Placebo (Pbo) bewertet werden. Hierfür waren 994 Patienten mit histologisch bestätig-

tem klarzelligem NZK ohne vorherige systemische Behandlung 1:1 zu Pembro 200 mg i.v. oder Pbo Q3W für bis zu 17 Zyklen (~1 Jahr) randomisiert worden.

Zwischen den gebildeten UISS-Subgruppen waren die Baseline-Charak-

teristika ausgeglichen. Das mediane Follow-up betrug 30,1 Monate (Bereich 20,8–47,5).

Die 994 aufgenommenen Patienten hatten überwiegend ein UISS-Intermediärisiko (n=732, 73,6%; Pembro n=359; Pbo n=373). In dieser Subgruppe war das mediane DFS in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht (NR; **Abb. 1**). In die Subgruppe mit UISS-Hochrisiko kamen 195 Patienten (Pembro n=100; Pbo n=95) (**Abb. 2**). In der Subgruppe M1 NED (no evidence of disease; kein Nachweis des Tumors nachdem der Primärtumor plus Weichteilmetastasen vollständig reseziert ≤1 Jahr seit der Nephrektomie) hatten je 29 Patienten entweder Pembro oder Pbo erhalten (**Abb. 3**). Red. ◀

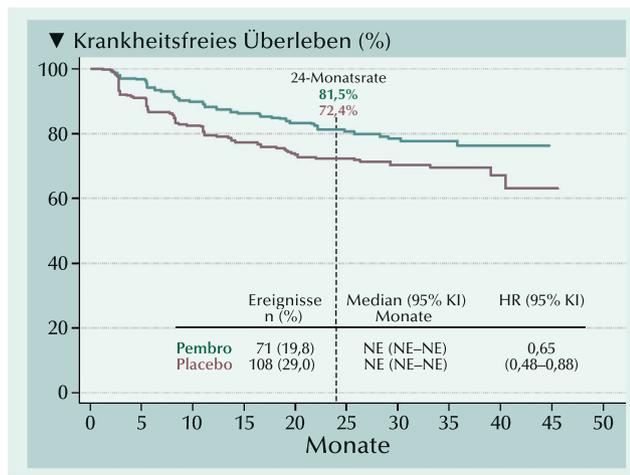


Abb. 1: Intermediäre UISS-Risikogruppe. Pembro: n=359; Placebo: n=373

Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. 2023. Adjuvant pembrolizumab (pembro) for renal cell carcinoma (RCC) across UCLA Integrated Staging System (UISS) risk groups and disease stage: Subgroup analyses from the KEYNOTE-564 study. J Clin Oncol 41(6\_suppl) 679-679.

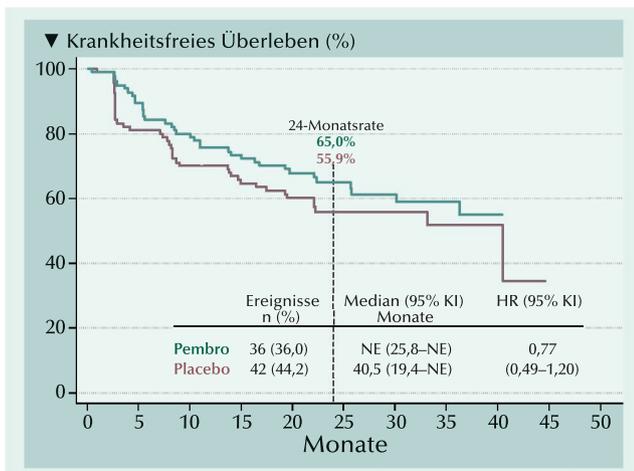


Abb. 2: Hohe UISS-Risikogruppe. Pembro: n=100; Placebo: n=95

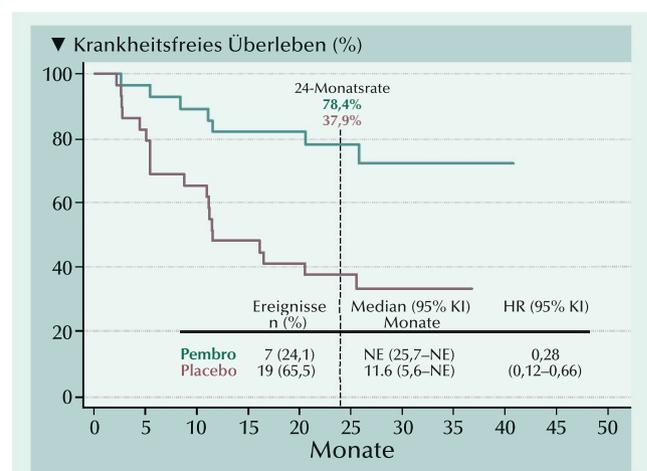


Abb. 3: M1 NED; nach Nephrektomie + Resektion der Metastasen.

Anzeige

## Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom

# C-Reactives Protein als Prädiktiver Marker für Avelumab + Axitinib: Exploratorische Analyse von JAVELIN Renal 101

- Bei Patienten mit fortgeschrittenem NZK der ungünstigen Risikokategorie, die mit Ave + Ax behandelt werden, können ein niedriger CRP-Spiegel zu Baseline und unter der Behandlung oder ein schneller Abfall eines hohen CRP-Spiegels auf günstige langfristige Ergebnisse hindeuten.

- Allerdings sind CRP-Spiegel unspezifisch und können im Zusammenhang mit anderen Krankheiten/Komorbiditäten zu- oder abnehmen.

Bisherige Analysendaten der Phase-3-Studie JAVELIN Renal 101 (Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom) haben erkennen lassen, dass der CRP (C-reaktives Protein)-Spiegel zu Baseline (BL) und früh nach der Behandlung als Prädiktor der Ergebnisse mit Avelumab plus Axitinib (Ave + Ax) bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) dienen könnte. Bei der dritten Interimsanalyse des OS hatten zahlreiche Patienten mit ungünstigem International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC)-Risiko ein verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS). Aktuell wurde die Assoziation zwischen dem CRP-Spiegel und verlängertem PFS/OS mit Ave + Ax bei Patienten mit ungünstigem IMDC-Risiko analysiert.

In JAVELIN Renal 101 waren Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom im Verhältnis 1:1 in einen Behandlungsarm mit Avelumab (10 mg/kg Körpergewicht) intravenös alle 2 Wochen plus Axitinib (5 mg) oral zweimal täglich oder zu Sunitinib (50 mg) oral einmal täglich für 4 Wochen (6-Wochen-Zyklus) randomi-

siert worden. Beim Screening und am Tag 1 jedes 6-wöchigen Zyklus waren die CRP-Spiegel bestimmt worden. Patienten im (Ave+Ax)-Arm mit 3 oder 4-6 IMDC-Risikofaktoren wurden in folgende Subgruppen eingestuft: normales CRP (Baseline-CRP <10 mg/l), normalisiertes CRP (Baseline-CRP ≥10 mg/l wenn der CRP-Wert während der 6-

wöchigen Behandlung auf <10 mg/l abnahm) oder nicht-normalisiertes CRP (CRP ≥10 mg/l zu Baseline und während der 6-wöchigen Behandlung). Bei Patienten mit verlängerten PFS/OS (PFS ≥24 Monate und OS ≥30 Monate) oder PFS <24 Monate (jede Dauer des OS) wurden die CRP-Spiegel verglichen.

Im (Ave+Ax)-Arm (n=442) hatten 44 Patienten 3 und 29 Patienten 4-6 IMDC-Risikofaktoren. Von ihnen hatten 7 bzw. 5 verlängerte PFS/OS und 26 bzw. 20 hatten ein PFS <24 Monate (Abb.1-2). Die meisten Patienten mit 3 oder 4-6 Risikofaktoren mit verlängerten PFS/OS waren in der normalen oder nicht-normalisierten CRP-Gruppe. Bei den Patienten mit 3 Risikofaktoren und verlängerten PFS/OS waren die CRP-Spiegel zu Baseline generell niedrig und blieben über 24 Monate niedrig. Bei Patienten mit 4-6 Risikofaktoren und verlängerten PFS/OS, war der CRP-Spiegel zu Baseline hoch und nahm innerhalb von 6 Wochen deutlich ab; und wurde dann für 24 Monate aufrechterhalten.

Red. ◀

Tomita Y, Motzer RJ, Choueiri TK, et al. 2023. C-reactive protein (CRP) as a predictive marker for outcomes with avelumab + axitinib (A + Ax) in patients with poor-risk advanced renal cell carcinoma (arCC): Exploratory analysis from JAVELIN Renal 101. J Clin Oncol 41(6\_suppl): 670-670.

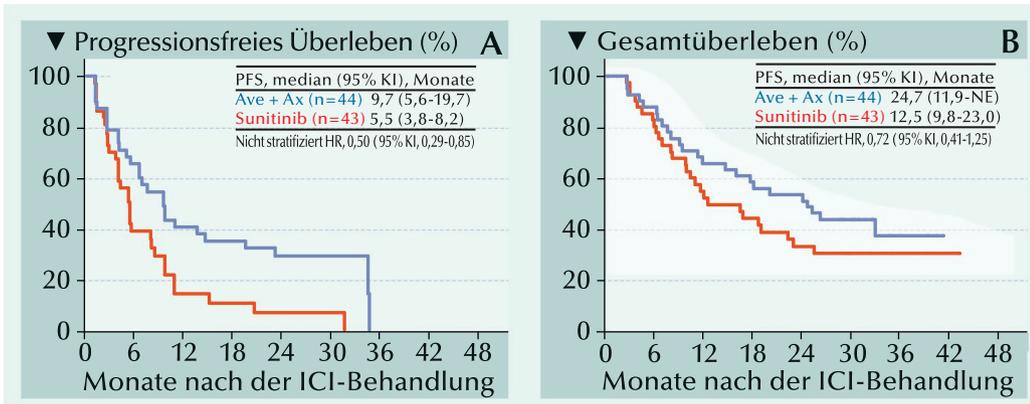


Abb. 1: Progressionsfreies Überleben (A) und Gesamtüberleben (B) in der Subgruppe Patienten mit 3 IMDC-Risikofaktoren im (Ave+Ax)- und Sunitinib-Arm.

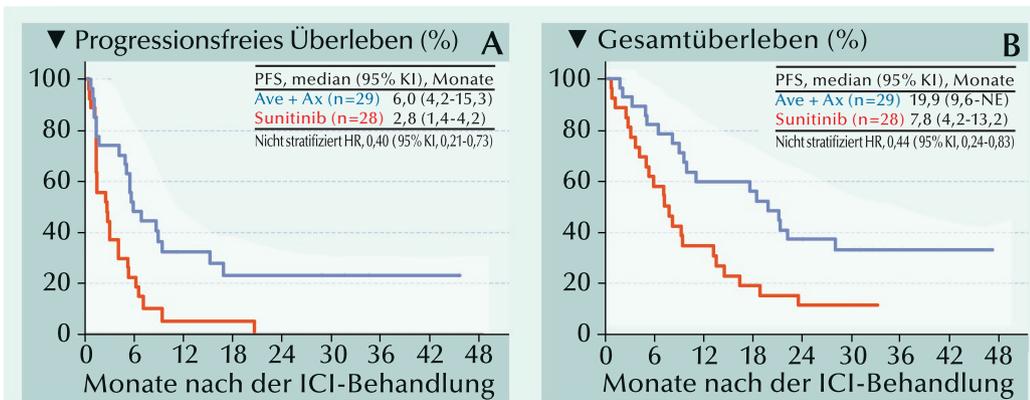


Abb. 2: Progressionsfreies Überleben (A) und Gesamtüberleben (B) in der Subgruppe Patienten mit 4-6 IMDC-Risikofaktoren im (Ave+Ax)- und Sunitinib-Arm.

## Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom

### Patientenberichte über die Behandlung mit Enfortumab-Vedotin alleine oder kombiniert mit Pembrolizumab

Auf dem ASCO GU 2023 wurde der Patient Reported Outcome (PRO) von Kohorte K der Phase-1b/2-Studie EV-103 berichtet. Diese Patienten mit nicht für Cisplatin geeignetem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (mUC) waren mit Enfortumab-Vedotin (EV) alleine oder in Kombination mit Pembrolizumab (EV+P) behandelt worden.

In der Kohorte K erhielten für Cisplatin nicht geeignete mUC-Patienten randomisiert entweder EV als Monotherapie (n=73) an den Tagen 1 und 8 oder EV mit Pembrolizumab (EV+P; n=76) am Tag 1 dreiwöchiger Zyklen.

Primärer Endpunkt war die onkologische Effektivität von EV+P, die von einem verblindeten unabhängigen zentralen Review mit der objektiven Ansprechrate von 64,5% versus 45,2% unter EV-Monotherapie bestätigt wurde. Für den exploratorischen PRO-Endpunkt wurden von den Patienten der EORTC QLQ-C30-Fragebogen zur Lebensqualität (QoL) und der BPI-SF-Schmerzfragebogen zu Baseline, wöchentlich für die Zyklen 1–3 und für den Rest des Behandlungszeitraums einmal pro Zyklus ausgefüllt.

#### EORTC QLQ-C30-Analyse

Von den 76 mit EV+P behandelten Patienten waren 65 in die PRO-Analyse eingeschlossen. Diese hatten den EORTC QLQ-C30-Fragebogen zu Baseline geschlossen ausgefüllt.

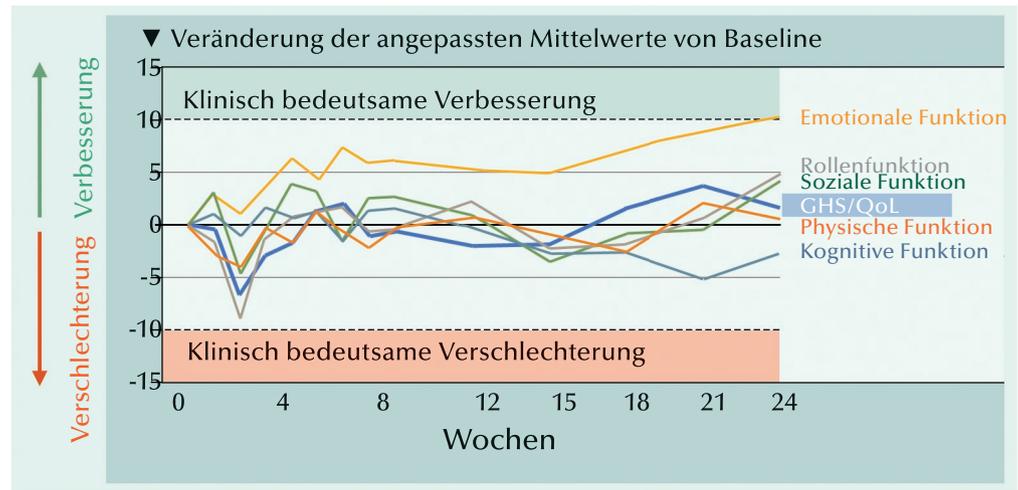


Abb. 1: EORTC QLO-C30-Analyse: QoL und Funktionsskalen für EV+P.

In der EORTC QLQ-C30-Analyse anhand longitudinaler Daten in einem gemischten Modell (MMRM) war die QoL mit EV+P durchgehend bis Woche 24 erhalten geblieben (Abb. 1). Auch die Bewertung der Funktionen (Abb. 1) und die Symptom-Scores blieben mit der Zeit unverändert. Verbesserungen wurden für die emotiona-

le Funktion sowie für Schmerzen und Schlafstörungen registriert. Klinisch bedeutsame Verbesserungen der Schmerzen gegenüber Baseline wurden im (EV+P)-Arm in der Woche 12 registriert. Dies hielt durchgehend bis Woche 24 an.

Im EV-Arm wurde eine klinisch bedeutsame Schmerzverbesserung in Woche 24 festgehalten.

#### BPI-SF-Analyse

In der MMRM-Analyse der Ergebnisse auf den BPI-SF-Skalen hatten mittelschwere Schmerzen, die Schmerz-Interferenz und -Schwere fortwährend verbesserte Scores von Woche 4–24 für EV+P; ab Woche 21 klinisch bedeutsam für schlimmste Schmerzen (Abb. 2). Red. ◀

Milowsky MI, O'Donnell PH, Hoimes CJ, et al. 2023. Patient-reported outcomes (PROs) in cisplatin-ineligible patients (pts) with locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC) treated with enfortumab vedotin (EV) alone or in combination with pembrolizumab (P) in the phase 1b/2 EV-103 Cohort K study. J Clin Oncol 41(6\_suppl):439-439.

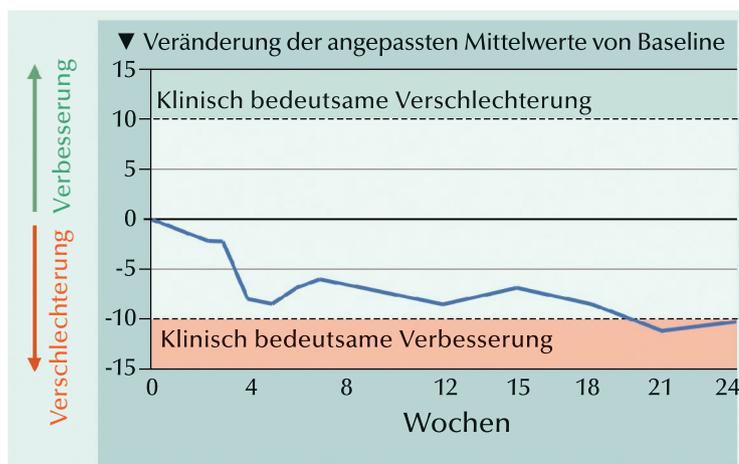


Abb. 2: BPI-SF-Scores der schlimmsten Schmerzen bei Behandlung mit EV+P.

- Die PRO-Daten von Cisplatin-ungeeigneten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC waren bei (EV+P)-Behandlung mit dem Erhalt oder Verbesserungen der QoL, der Funktionen, und der Symptome assoziiert.

- Verbesserungen der Schmerzen waren in beiden Behandlungsarmen auf beiden PRO-Fragebögen übereinstimmend angegeben.

- Die PRO-Daten ergänzen die klinischen Ergebnisse der Erstlinienbehandlung mit EV+P von Cisplatin-ungeeigneten UC-Patienten.

## Metastasiertes Urothelkarzinom (mUC) der Harnblase

### Erstlinienbehandlung mit Chemotherapie, Immuntherapie oder einer Kombination: Umfassende Real-World-Erfahrungen

Die Erstlinientherapie des mUC der Harnblase besteht bei den meisten Patienten aus einer platinbasierten Chemotherapie und bei ausgewählten Patienten aus der Behandlung mit einem PD1/L1-Inhibitor. Für die Kombinationsbehandlung mit Chemo- und Immuntherapie ergab sich kein deutlicher Benefit gegenüber einer Chemotherapie alleine. Anhand von Real-World-Daten sollte bewertet werden, welche klinischen und soziodemographischen Faktoren mit dem Erhalten einer Chemotherapie, Immuntherapie oder Chemo-Immuntherapie zur Erstlinienbehandlung von mUC im Zusammenhang stehen.

- Ältere Patienten mit vermehrten Komorbiditäten erhielten eher eine Immuntherapie als eine Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung eines metastasierten Urothelkarzinoms der Harnblase.

- Die moderate Real-World-Nutzung der Chemo-Immuntherapie entstammte vermehrt akademischen Zentren und war im Vergleich zur Chemotherapie mit verlängertem Überleben assoziiert.

- Prospektive Daten sind für die Identifizierung der Patienten erforderlich, die von einer Chemo-Immuntherapie profitieren könnten.

In der amerikanischen Krebsdatenbank wurden Patienten mit mUC-Diagnose im Stadium IV aus den Jahren 2014 – 2018 identifiziert, die in der Erstlinie entweder mit Immun-, Chemo- oder der Kombinationstherapie behandelt worden waren. Es wurden Faktoren bestimmt, die mit dem Erhalten einer Therapieform assoziiert waren.

Von insgesamt 4.169 identifizierten Patienten waren 3.255 (78,1%) mit Chemotherapie, 601 (14,4%) mit Immuntherapie und 313 (7,5%) mit Chemo-Immuntherapie behandelt worden.

In multivariabler Analyse wurden zunehmendes Alter (relative Risikoreduktion [RRR]: 1,07), Komorbiditätslast (Charlson-Deyo 2, RRR: 1,65

und Charlson-Deyo 3, RRR: 2,11) und die Behandlung an einer akademischen Einrichtung (RRR: 1,26) als unabhängige Prädiktoren identifiziert, eine Immuntherapie zu erhalten. Die Behandlung an einer akademischen Einrichtung war zudem mit erhöhter Wahrscheinlichkeit verbunden, mit einer Kombinationstherapie (Chemo-Immuntherapie) behandelt zu werden (RRR: 1,29).

Nach inverser Wahrscheinlichkeitsgewichtung (IPTW) wurde festgestellt, dass die Kombinationstherapie, aber nicht die Immuntherapie als Monotherapie mit einem gegenüber der Chemotherapie verlängertem Überleben assoziiert war (Hazard Ratio [HR]: 0,72; Abb.).

Als retrospektive Daten, ohne Möglichkeit die Platineignung zu ermitteln, haben diese nur eine begrenzte Aussagekraft.

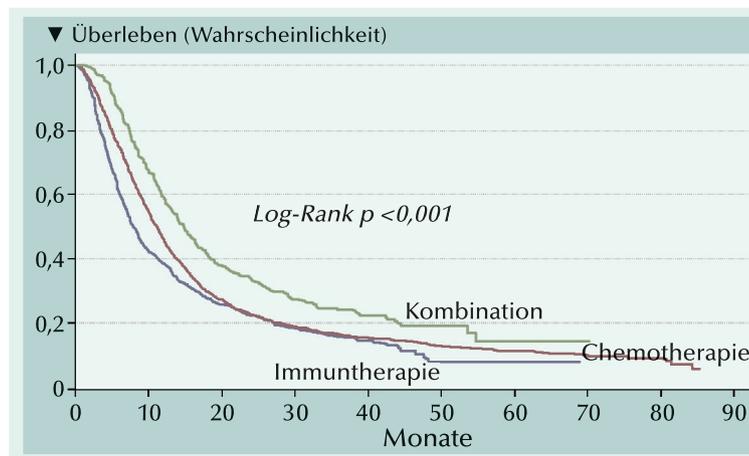


Abb.: Kurven des Gesamtüberlebens nach einer adjustierten Kaplan-Meier-Schätzung und eines multivariablen Coxschen Regressionsmodells.

Ranganathan S, Riveros C, Xu J, et al. 2023. Chemotherapy, immunotherapy, or combination first-line treatment for metastatic urothelial carcinoma of the bladder: A large real-world experience. J Clin Oncol 41(6\_suppl):477-477.

## Hochrisiko-Nicht-muskelinvasiver Blasenkrebs (HR-NMIBC)

### Sequentielles intravesikales Gemcitabin/Docetaxel versus Bacillus Calmette-Guérin bei behandlungsnaivem HR-NMIBC

Fortlaufende Bacillus Calmette-Guerin (BCG)-Knappheit hat zu vermehrter sequentieller intravesikaler Gemcitabin/Docetaxel (Gem/Doc)-Anwendung als adjuvanter Erstlinienbehandlung bei Patienten mit HR-NMIBC geführt. Onkologische Ergebnisse und Tolerierung von Gem/Doc vs. BCG wurden verglichen.

Es wurden 312 Patienten mit behandlungsnaivem, HR-NMIBC retrospektiv identifiziert, die in einer Institution zwischen Januar 2011 und Dezember 2021 behandelt worden waren (174 mit BCG

und 138 mit Gem/Doc. Nach einer vollständigen TURBT, erhielten die Patienten ein 6-wöchentliches intravesikales Induktionsregime mit Gem/Doc oder BCG. Falls sie beim ersten Follow-up krankheitsfrei waren, folgte die Erhaltungstherapie.

Primärer Endpunkt war das rezidivfreie Überleben (RFS).

Das mediane Follow-up der Patienten mit Gem/Doc oder BCG betrug 23 bzw. 49 Monate. Die klinisch-pathologischen Charakteristika zu Baseline waren vergleichbar; einschließ-

lich dem Vorliegen von CIS (41% vs. 44%,  $p=0,6$ ) und einem T1-Tumor (37% vs. 41%,  $p=0,5$ ) bei Patienten, die Gem/Doc bzw. BCG erhalten hatten. Die HG-RFS-Schätzungen nach 6, 12 und 24-Monaten erreichten 92%, 85% bzw. 81% für Gem/Doc und 76%, 71% bzw. 69% für BCG. In multivariabler Regressionsanalyse unter Berücksichtigung von

Alter, Geschlecht, Behandlungsjahr und dem Vorliegen von CIS war die Behandlung mit Gem/Doc mit besseren HG-RFS (HR 0,57,  $p=0,04$ ) und RFS (HR 0,56,  $p=0,02$ ) als die mit BCG assoziiert. In den Gruppen waren das progressionsfreie, das zystektomiefreie, das krebspezifische und das Gesamtüberleben ähnlich. Die Induktion mit BCG war mit mehr Be-

handlungsabbrüchen (9,2% vs. 2,9%,  $p=0,02$ ), Dysurien ( $p=0,03$ ) und Arthralgien ( $p=0,02$ ) aber mit weniger Blasen spasmen ( $p<0,01$ ) als die mit Gem/Doc assoziiert. *Red.* ◀

McElree IM, Steinberg RL, Mott SL, et al. 2023. Sequential intravesical gemcitabine and docetaxel versus bacillus Calmette-Guérin for the treatment of high-risk, treatment-naïve, non-muscle invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 41(6\_suppl):497-497.

• Bei fortgesetzter Knappheit der BCG-Produktion bietet sich Gem/Doc als eine effiziente und gut tolerierte Alternative für die Erstlinienbehandlung von Hochrisiko-NMIBC an.

## Metastasiertes Urothelkarzinom (mUC)

### Sacituzumab-Govitecan in Kombination mit Pembrolizumab nach Progress mit platinbasierter Chemotherapie

Patienten mit mUC, die nach einer Erstlinienbehandlung mit platinbasierter Chemotherapie einen Progress erleiden, werden standardmäßig mit Pembrolizumab (Pembro) weiterbehandelt. Von diesen Patienten sprechen aber nur etwa 21% an, so dass ein darüber hinausgehender Bedarf an Therapieoptionen besteht. Diesbezüglich wird in Kohorte 3 der Phase-2-Studie TROPHY-U-01 das Krebsmedikament Sacituzumab-Govitecan (SG) in Kombination mit Pembrolizumab bei Checkpoint-Inhibitor-naiven mUC-Patienten mit Progress nach platinbasierter Chemotherapie bewertet. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat SG kombiniert einen Antikörper, der gegen den Trop-2 Rezeptor gerichtet ist, der über einen hydrolysierbaren Linker mit einer gegen maligne Tumore wirksamen Substanz, dem Topoisomerase-IB-Inhibitor SN-38 verknüpft ist. Aktuell wurden die Ergebnisse der primären Analyse der Kohorte 3 in TROPHY-U-01 berichtet.

In Kohorte 3 von TROPHY-U-01 wurden mUC-Patienten mit Progress nach einer Platintherapie im metastasierten Stadium oder  $\leq 12$  Monate nach einer Platintherapie als (neo)adjuvante Behandlung mit SG (10 mg/kg am Tag 1 und 8) kombiniert mit Pembro (200 mg am Tag 1) eines 21-Tage-Zyklus für  $\leq 2$  Jahre behandelt. Primärer Endpunkt war die objektive Ansprechrates [ORR: Komplettansprechen (CR) + partielles Ansprechen (PR)] per zentralem Review nach RECIST 1.1. Sekundäre Endpunkte umfassten die klinische Benefitrate [CBR; CR + PR + zumindest 5 Mo-

nate stabile Krankheit], die Dauer des Ansprechens (DOR), das progressionsfreie Überleben (PFS) nach zentralem Review und die Sicherheit. Die Rekrutierung von ungefähr 41 Patienten war vorgesehen, um 90% Power eines einseitigen Alpha-Niveaus von 0,05 zu erreichen. Beabsichtigt waren 21% Verbesserung der ORR (Nullhypothese: vorbestehende  $\leq 20\%$ ; Alternativhypothese:  $\geq 41\%$ ).

Für behandelte Patienten ( $n=41$ ) betrug das mediane Follow-up 12,5 Monate (Bereich, 0,9-24,6). Sie waren median 67 Jahre (Bereich, 46-86), alt. 61% ECOG PS 1, 76%  $\geq 1$

Bellmunt-Risikofaktor und 78% Viszeralmetastasen (29% Leber).

Die vom zentralen Review ermittelte ORR betrug 41% (20% CR). Ferner wurden eine CBR von 46%, eine mediane DOR von 11,1 Monaten, ein medianes PFS von 5,3 Monaten, eine mediane Zeit bis zum Ansprechen von 1,4 Monaten und ein medianes OS von 12,7 Monaten registriert.

Bei 61% der Patienten traten behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse (bbUE) vom Grad  $\geq 3$  auf. Am häufigsten waren das Neutropenie (37%; 10% febrile Neutropenie), Leukopenie (20%) und Diarrhoe (20%). Die Abbruchrate infolge bbUE betrug 15%. Je 34% wendeten Steroide und G-CSF systemisch an. Es gab keinen behandlungsbedingten Todesfall. *Red.* ◀

• Die Kombination aus Sacituzumab-Govitecan und Pembrolizumab führte bei Patienten mit mUC als Zweitlinienbehandlung nach einer platinbasierten Chemotherapie und ohne vorheriger Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie zu hohen Raten des objektiven Ansprechens und des klinischen Benefits.

• Die Kombinationstherapie hatte ein handhabbares Sicherheitsprofil.

Grivas P, Pouessel D, Park CH, et al. 2023. Primary analysis of TROPHY-U-01 cohort 3, a phase 2 study of sacituzumab govitecan (SG) in combination with pembrolizumab (Pembro) in patients (pts) with metastatic urothelial cancer (mUC) that progressed after platinum (PT)-based therapy. *J Clin Oncol* 41(6\_suppl):518-518.

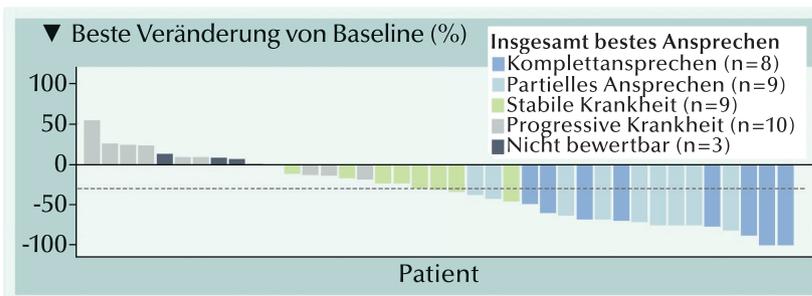


Abb.: Beste Veränderung bei den Zielläsionen ermittelt durch den unabhängigen Review.

# Roboterassistierte operative Therapie eines seltenen Urachustumors

David Kajaia, Naoki Loza, Christiane Holländer, Karl Weingärtner, Vahudin Zugor, Benjamin Hager  
Klinik für Urologie, Kinderurologie und roboterassistierte minimalinvasive Urologie, Sozialstiftung Bamberg



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

**B**enigne Urachustumore kommen selten vor und wurden bis jetzt nur in wenigen Kasuistiken beschrieben. Wir berichten über eine 35-jährige Patientin mit dem Zufallsbefund eines Urachustumors, welcher mittels einer laparoskopisch-roboterassistierten Tumorresektion mit Teilresektion der Harnblase behandelt wurde. Die histopathologische Begutachtung erbrachte den Befund eines extrem seltenen Leiomyoms des Urachus.

## Einleitung

Weniger als 0,5 % aller Blasentumore sind Leiomyome. Dabei handelt es sich um seltene, gutartige, mesenchymale Tumore. Eine Manifestation von Leiomyomen im Urogenitaltrakt wurde in der Literatur in weniger als 250 Fällen beschrieben [1, 2]. Über eine Beteiligung des oberen Harntrakts wurde in 15 Fällen berichtet [3]. Noch seltener sind Leiomyome des Urachus. In unserer Literaturrecherche konnten acht Fälle ermittelt werden [4, 5]. Die Patienten können sowohl komplett asymptomatisch sein, als auch

Symptome wie Dysurie, Makrohämaturie, Unterbauchschmerzen oder Dyspareunie äußern [8, 9].

In dieser Arbeit beschreiben wir die Diagnostik und die Therapie dieses extrem seltenen Tumors anhand einer Literaturrecherche und unserer eigenen Erfahrung.

## Fallbericht

Eine 35-jährige Patientin stellte sich zur routinemäßigen gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung ambulant vor. Sonographisch fiel eine suspekta zystische Raumforderung im Bereich des Blasendaches auf. Die Patientin wurde zum niedergelassenen Urologen zur weiteren Diagnostik überwiesen. Dieser führte eine Zystoskopie durch, die keine intravesikale Pathologie zeigte. Zur weiteren Abklärung erfolgte eine Magnetresonanztomografie des Abdomens. Diese ergab den dringenden Verdacht auf das Vorliegen eines Urachustumors mit ca. 3 cm Größe [Abb. 1]. Zur weiteren Diagnostik und Therapie wurde die Patientin in unsere Klinik eingewiesen. In Zusammenschau der erhobenen Befunde wurde die Indi-

kation für eine laparoskopische roboterassistierte Tumorresektion gestellt. Intraoperativ zeigte sich ca. 3 cm große Raumforderung an der Blasenkuppel [Abb. 2]. Über der Raumforderung wurde das Peritoneum quer inzidiert. Anschließend wurde der Tumor mitsamt Blasenwand reseziert.

Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos. Am 5. postoperativen Tag erfolgte ein Zystogramm. Hiermit konnte eine Kontrastmittelextravasation ausgeschlossen werden und somit war die Entfernung des transurethralen Harnblasenkatheters möglich.

Die Patientin wurde am 6. postoperativen Tag fieber- und beschwerdefrei mit reizlosen Wundverhältnissen aus der stationären Behandlung entlassen.

Die endgültige histopathologische Begutachtung des Präparates [Abb. 3] zeigte einen spindelzelligen, zellarmen Tumor mit wirbelliger Tumorzellanordnung, zum Teil angedeuteter pseudokapselartiger Tumorbegrenzung, keine Atypien, keine Nekrosen.

Der Tumor zeigte folgenden Immunphänotyp: Positiv: Desmin. Negativ: DOG-1, CD 117. Deckende Schleimhaut mit urothelialer Differenzierung, ohne Atypie.

Entsprechend erfolgte die abschließende Diagnosestellung: Urachus-Exzidat mit 2,0 cm großem, benignen mesenchymalen Tumor, vom Immunprofil und dem konventionellen histologischen Bild entsprechend einem Leiomyom, in toto reseziert.

## Diskussion

Tumoren des Urachus sind selten, die häufigste Tumorart ist das Adenokarzinom [10]. Benigne Urachus-

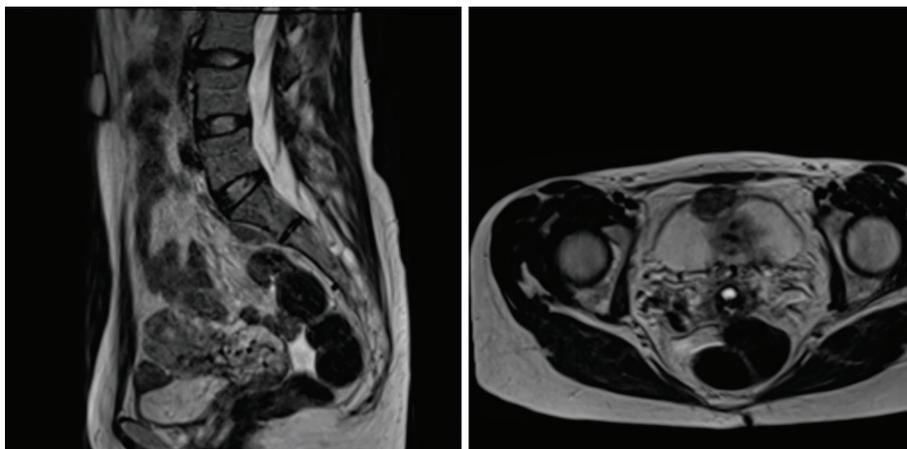


Abb. 1: MRT-Befund mit ca. 3 cm Raumforderung am Blasendach.



Abb. 2: Intraoperativer Befund vor und nach Eröffnung des Peritoneums.

neoplasien wie Adenome, Fibrome, Fibroadenome, Fibromyome, Desmoid-Tumore, Teratome oder Hamartome kommen selten vor. Leiomyome des Urachus sind extrem selten, nur acht dokumentierte Fälle konnten in unserer Literaturrecherche ermittelt werden [4, 5].

Die Symptomatik variiert zwischen kompletter Beschwerdefreiheit bis zu Symptomen wie Makrohämatu-

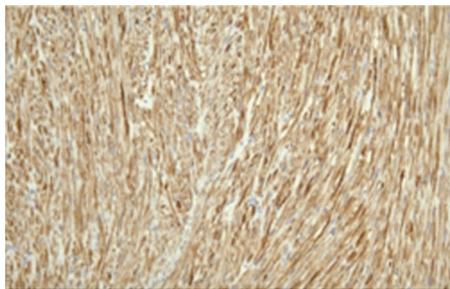
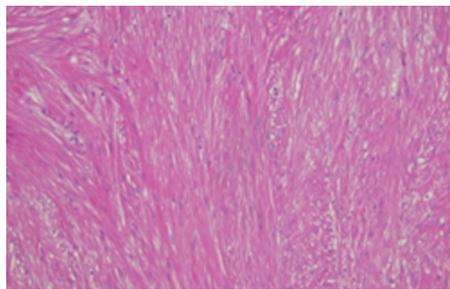


Abb. 3: Histopathologisches Präparat: Leiomyom, Hämatoxylin-Eosin-Färbung (oben) und Immunhistochemie mit Desmin-Marker (unten).

rie, dysurischen Beschwerden und Unterbauchschmerzen. Am häufigsten wird über Unterbauchschmerzen berichtet [6, 7]. Bei der klinischen Untersuchung kann manchmal ein Tumor suprapubisch getastet werden [6, 8]. Neben der klinischen Untersuchung ist die Sonografie ein wichtiges Instrument um Urachusomalien zu diagnostizieren. Es zeigt sich in der Regel eine echoarme Raumforderung am Blasendach oder der vorderen Bauchwand, mit gelegentlich strangförmiger Verbindung zur Harnblase oder zum Bauchnabel. Sonographisch werden jedoch auch fehlerhafte Verdachtsdiagnosen wie Uterusmyome, Urachuszysten oder GIST gestellt [6, 8, 11].

Zur weiteren Abklärung stehen CT und MRT als schnittbildgebende Verfahren zur Verfügung. Um einen Harnblasentumor auszuschließen sollte eine Zystoskopie erfolgen. Eine Probegewinnung durch transurethrale Resektion oder eine Biopsie zur Sicherung der Diagnose ist unserer Ansicht nach, aufgrund der Gefahr der Tumorzell-Verschleppung im Falle eines hochmalignen Urachuskarzinoms, nicht sinnvoll. Eine Harnblasenteilresektion mit Urachusresektion und Einsendung des Präparates zur Schnellschnittuntersuchung mit ggf. Erweiterung der Resektion ist unseres Erachtens die Therapie der Wahl in der dargelegten Befundkonstellation.

### Schlussfolgerung

Leiomyome des Urachus sind extrem selten und haben eine exzellente Prognose im Falle einer kompletten Resektion. Bei Verdacht eines Urachustumors sollte die Diagnostik und Therapie zeitnah erfolgen, denn maligne Urachuskarzinome sind hoch aggressiv und haben eine schlech-

te Prognose. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit und die Kenntnis der embryologischen Entwicklung sind essentiell für die Diagnostik und Therapie.

Die roboterassistierte minimalinvasive Chirurgie bietet Patienten die bekannten Vorteile, wie eine schnelle Rekonvaleszenz, geringer Blutverlust und eine kürzere Hospitalisationszeit. Für den Operateur bedeutet sie eine exzellente Visualisierung und durch die Flexibilität der Instrumente eine hohe Wahrscheinlichkeit einer „In toto“-Resektion des Tumors. ◀

*Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Vahudin Zuger, Chefarzt, Klinik für Urologie, Kinderurologie und roboterassistierte minimalinvasive Urologie, Bugerstrasse 80, 96049 Bamberg.*

### Literatur:

- [1] Mendes JE, Ferreira AV, Coelho SA, Gil C. 2017. Bladder leiomyoma. *Urology Annals*. 9(3):275–277
- [2] McNall S, Park T, Gopal N, Spencer E, Vemulakonda LA, Choudhury M, Wong NC. 2022. Case series - Prioritizing bladder-sparing treatments in patients with urinary tract leiomyoma: A report of three cases and updated literature review. *Can Urol Assoc J*. 16(11):E563–E568
- [3] Kilic FU, Micoogullari U, Altinova S. 2021. A rare cause of hydronephrosis: Leiomyoma of the ureter and a literature review. *Urologia*. 2021:03191560321101463
- [4] Sodo M, Spirito L, La Rocca R, et al. 2019. Partial cystectomy in young male for a urachal tumor masquerading a bladder leiomyoma. *Arch Ital Urol Androl*. 91:51–52
- [5] Ziewers S, et al. 2018. Unerwartete Differentialdiagnose eines Urachuskarzinoms, *Urologe* 57:714–716
- [6] Anand M, Deshmukh SD, Gulati HK, Laddkat SS, Jadhav SE, Purandare SN. 2013. Angiomatous leiomyoma of the urachus: A rare entity masquerading as extraluminal gastrointestinal stromal tumor. *Urol Ann*. 5(3):200–203
- [7] Ramazan D, Orhan U, Bulent K, Nagehan O, Cem T. 2001. A urachal leiomyoma misdiagnosed as an ovarian tumor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 100(1):94–95
- [8] Ding DC, Yu MH, Wu CC, Liu JY. 2003. Urachal myoma: a case report. *Acta Obstet Gynecol Scand* 82(5):481–483
- [9] Arrufat Boix JM, Martínez García R, Francisco Mingol V, Cervelló Grimá E, et al. 1992. Leiomioma del uraco [Urachal leiomyoma]. *Arch Esp Urol*. 45(3):251–253
- [10] Siefker-Radtke AO, Gee J, Shen Y, Wen S, Daliani D, Millikan RE, Pisters LL. 2003. Multimodality management of urachal carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol*. 169:1295–8
- [11] Parada Villavicencio C, Adam SZ, Nikolaidis P, Yaghmai V, Miller FH. 2016. Imaging of the Urachus: Anomalies, Complications, and Mimics. *Radiographics*. 36(7):2049–2063.



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

## Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)

### PROpel: Finale Gesamtüberlebensdaten der Erstlinienbehandlung mit Abirateron und Olaparib versus Abirateron und Placebo

- In der vorgegebenen finalen Analyse von PROpel war das OS in der ITT-Population mit **Abi + Ola vs. Standardbehandlung Abi + Pbo** um **>7 Monate** verlängert.

- Das mediane OS von **>42 Monaten** ist das bislang längste in einer Phase-3-Studie zu mCRPC in der Erstlinie berichtete mediane OS.

- Übereinstimmend mit dem rPFS bestand der Trend eines OS-Benefits bei den Subgruppen mit **HRR-, Non-HRR-, BRCA- und Non-BRCA-Metastasen** – mit dem größten Benefit in der Subgruppe mit **BRCA-Metastasen**.

- Es traten keine neuen langfristigen Sicherheitsfragen auf.

In der PROpel-Studie zur Erstlinienbehandlung von mCRPC-Patienten mit **Abi + Ola vs. Abi + Pbo** wurde der vom Prüfarzt bestimmte signifikante rPFS (radiographisches progressionsfreies Überleben)-Benefit (primärer Endpunkt) erreicht. Zudem war zum Zeitpunkt der rPFS-Primäranalyse und einer folgenden Interimsanalyse auch der Trend eines OS (Gesamtüberleben)-Benefits mit **Abi + Ola** ermittelt worden. Auf dem ASCO GU 2023 wurden OS und Sicherheit von der vorgeplanten abschließenden Analyse berichtet.

In der Phase-3-Studie wurde der Antitumoreffekt von **Abi+Ola** versus **Abi+Pbo** in der Erstlinie bei Patienten mit mCRPC (n=796) untersucht. Nach der Randomisierung 1:1 zu **Ola** (300 mg bid) oder **Pbo** und **Abi** (1000 mg einmal täglich) plus **Prednison/Prednisolon** (5 mg bid) war bei den Patienten der homologe Rekombinationsreparatur-Mutation (HRRm)-Status prospektiv bestimmt worden. Die Behandlung wurde bis zur radiographischen Krankheitsprogression, nicht tolerierbarer Toxizität oder dem Rückzug der Einwilligung fortgesetzt. Das OS war ein hauptsächlich sekundärer Endpunkt.

Die Patientencharakteristika (inklusive vorausgegangenes Docetaxel, Metastasenorte, Symptom-Score und HRRm-Status) waren allgemein ausgeglichen.

In der Intention-to-treat (ITT)-Population bestand der stetige Trend

zu einem OS-Benefit mit **Abi + Ola** vs. **Abi + Pbo** (Reife 47,9%) (Abb. 1). Das mediane OS und die Hazard Ratio (HR) der HRRm-, Non-HRRm-, BRCAm- und Non-BRCAm-Subgruppen waren alle zugunsten von **Abi + Ola** vs. **Abi + Pbo** (Abb. 2). Im (Abi+Ola)-Arm war Anämie das

häufigste unerwünschte Ereignis vom Grad  $\geq 3$  (16,1%). Red. ◀

Clarke NM, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, et al. 2023. Final overall survival (OS) in PROpel: Abiraterone (abi) and olaparib (ola) versus abiraterone and placebo (pbo) as first-line (1L) therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). J Clin Oncol 41(6\_suppl.) LBA16-LBA16.

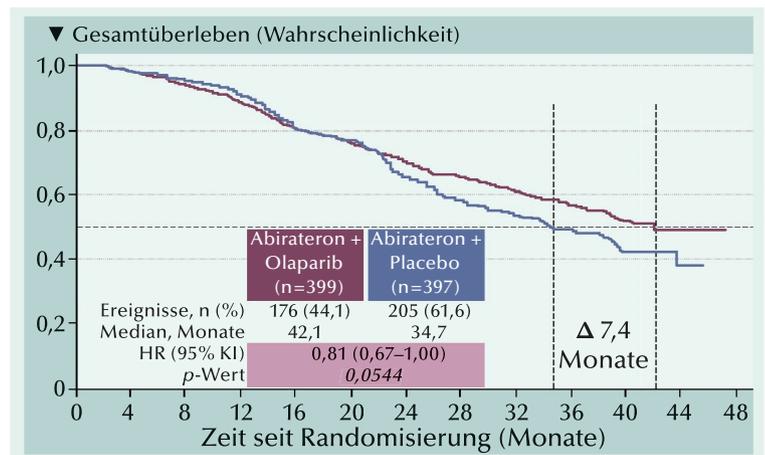


Abb. 1: Gesamtüberleben in der ITT-Population. Daten-Cutoff am 12. Oktober 2022.

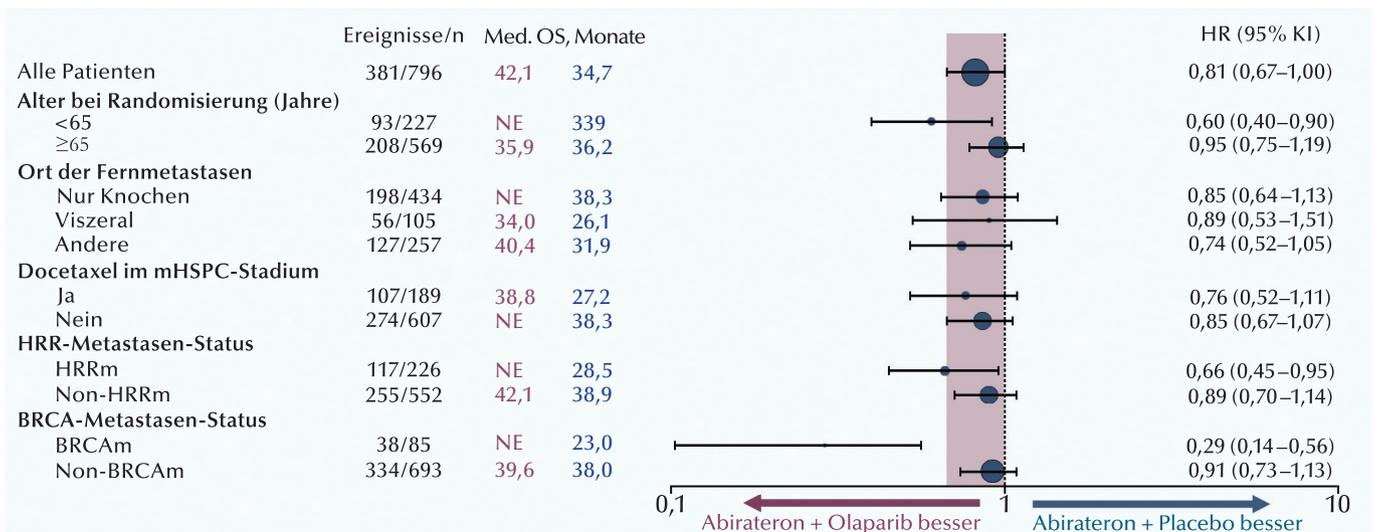


Abb. 2: Alle HR der HRRm-, Non-HRRm-, BRCAm- und Non-BRCAm-Subgruppen waren zugunsten von **Abi + Ola** vs. **Abi + Pbo**.

## Prostatakarzinom

### Ergebnisse von PSMA PET/CT-geleiteter Strahlentherapie oder Operation ohne systemische Therapie nach biochemischem Rezidiv

Als potenzielle Optionen für die Behandlung von Patienten mit biochemischem Rezidiv (BCR) nach primärer Prostatakrebsbehandlung kommen Strahlentherapie (ST) und Operation in Frage. In der aktuellen Studie werden der Nutzen der prostataspezifischem Membranantigen (PSMA) Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT)-informierte Operation und ST bei Patienten mit BCR untersucht, die keine systemische Therapie erhalten.

In die prospektive klinische Studie waren Patienten mit histologisch nachgewiesenem Prostatakrebs aufgenommen worden, die nach der Primärtherapie mit kurativer Absicht ein BCR erlitten hatten. Die Teilnehmer mit fünf oder weniger mit [<sup>18</sup>F]DCFPyL PET/CT identifizierten Läsionen wurden mit PET/CT-geleiteter ST oder Operation ohne systemische Therapie (ST- bzw. OP-Gruppe) behandelt. Das biochemisch progressionsfreie Überleben nach PSMA-Liganden-PET/CT-geleiteter ST und OP wurde ermittelt.

In die Analyse der Ergebnisse nach PET/CT-geleiteter OP und ST aufgrund eines BCR nach initial kurativer Therapie gingen 58 Patienten (30 in der OP- und 28 in der ST-Gruppe) mit anhand von [<sup>18</sup>F]DCFPyL PSMA PET/CT diagnostizierter oligorezidivierter Krankheit ein. Zum Zeitpunkt der PET/CT-Bildgebung erhielten die Patienten keine ADT. Die mediane Dauer des Follow-up betrug 21 (6–32) Monate.

Anhand der [<sup>18</sup>F]DCFPyL PET/CT-Ergebnisse wurden 87 Läsionen (54 in der OP- und 33 in der ST-Gruppe) als positiv definiert. Von ihnen wurden danach 52 bzw. 32 Läsionen PET/CT-informiert gezielt angegangen. In der OP-Subgruppe hatten 4 der 30 Patienten ein Lokalrezidiv. In 24 Fällen kam es zu Rezidiven der Beckenlymphknoten (mit oder ohne Lokalrezidiv) und zwei Patienten hatten Fernmetastasen (Lymphknoten und/oder Knochen). Insgesamt 28 Patienten dieser Subgruppe unterzogen sich der PET/CT-gerichteten OP aller ihrer PSMA-aviden Läsionen.

In der ST-Subgruppe hatten 8 Patienten Lokalrezidive, 8 Patienten Be-

ckenlymphknoten-Rezidive und 12 hatten Fernmetastasen (Lymphknoten und/oder Knochen). Von diesen Patienten erhielten 8 eine lokale Prostatebehandlung, bei 8 wurden pelvine Lymphknoten behandelt und 12 erhielten eine ST der Fernmetastasen. Insgesamt 27 Patienten dieser Gruppe unterzogen sich der PET/CT-geleiteten ST gegen alle der PSMA-aviden Läsionen.

Insgesamt 77,6% der Patienten, die sich der PET/CT-geleiteten Therapie unterzogen, hatten ein  $\geq 50\%$  PSA-Ansprechen (Abb. 1). Die Überlebensanalyse zeigt in der Studienpopulation ein medianes biochemisch progressionsfreies Überleben von 18 Monaten, mit einer biochemisch progressionsfreien Überlebensrate von 71,7% nach einem Jahr aus 53 Patienten, die für zumindest ein Jahr (64,3%

in der OP-Gruppe und 80,0% in der ST-Gruppe) nachverfolgt worden waren. Zum Zeitpunkt des letzten Follow-up lebten alle Patienten.

In multivariater Analyse bestand eine signifikante Assoziation zwischen sowohl der anatomischen Lokalisation der entdeckten Läsionen (Fernmetastasen vs. Lokalrezidiv und pelvine Lymphknotenrezidive) als auch dem Vorliegen von 2–5 Radiotracer-aviden Läsionen bei der PSMA PET/CT (im Vergleich zu jenen mit 1 Läsion) und der biochemischen Progression zum Zeitpunkt des letzten Follow-up.

Red. ◀

Harsini S, Wilson D, Saprunoff H, et al. 2023. Outcome of prostate cancer after biochemical recurrence of prostate cancer after PSMA PET/CT-directed radiotherapy or surgery without systemic therapy. Cancer Imaging 23, 27.

• Untersucht wurde eine spezifische Patientengruppe mit biochemischem Rezidiv, die sich der [<sup>18</sup>F]DCFPyL PET/CT-geleiteten Strahlentherapie oder OP ohne den Störfaktor einer systemischen Therapie unterzog.

• Ohne fortgesetzte antiandrogene Therapie erfuhren die Patienten beider Gruppen ein vergleichbares PSA-Ansprechen und biochemisch progressionsfreies Überleben.

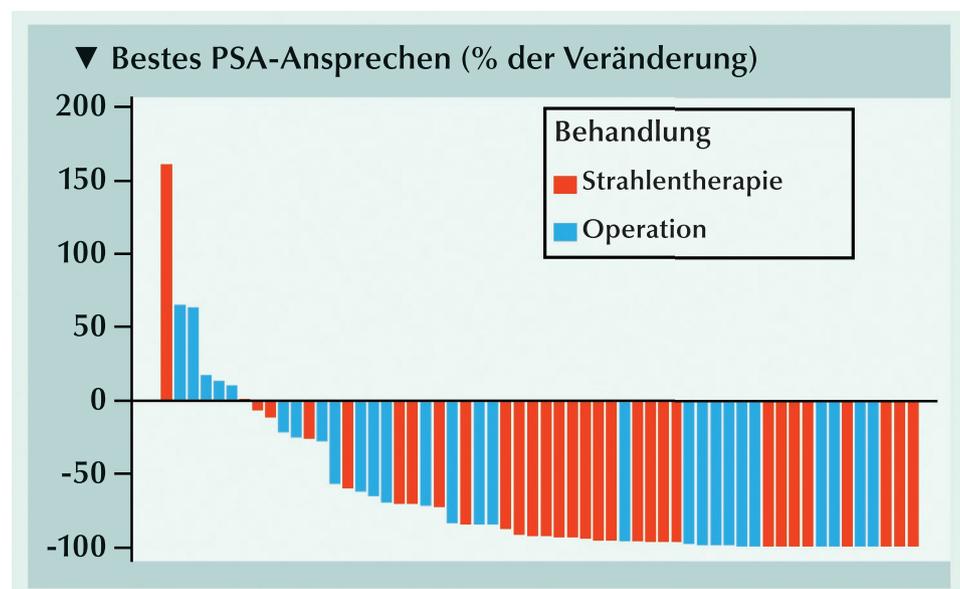


Abb.: Wasserfalldiagramm des besten PSA-Ansprchens nach PSMA PET/CT-gerichteter Behandlung basierend auf der PET/CT-geleiteten Behandlungsmethode.

## Pharmakokinetik der Testosterontherapien bezogen auf die Tageschwankungen des T-Spiegels bei jungen und älteren Männern

Mit Testosteron (T)-Therapien lassen sich je nach Applikationsform unterschiedliche Spiegel, Frequenzen und Zeitabstände zwischen den Höhen und Tiefen der Serum-T-Konzentrationen erreichen. Einige Formulierungen bewirken zirkadiane T-Spiegel, die denen bei älteren Männern nahekommen, während andere ein Pharmakokinetik-Profil erzeugen, das eher dem von jungen Männern angeglich ist. In einem Review wurden die pharmakokinetischen Profile unterschiedlicher T-Präparate verglichen.

• Mit Testosteron-Therapien kann das Serum-Testosteron auf einen Spiegel im physiologischen Bereich angehoben werden, bei dem sich Symptome, die in Verbindung mit Testosteronmangel entstehen, bessern lassen.

• Mit Testosteron-Gelen wird bei einmal täglicher Applikation am ehesten ein pharmakokinetisches Profil erzeugt, das dem bei jungen Männern nahekommt.

In Literaturrecherchen wurden die täglichen Variationen von endogenem T bei gesunden Männern und Männern mit Testosteronmangel eruiert. Ferner wurden Daten zu den pharmakokinetischen T-Profilen bei der Therapie mit verschiedenen T-Formulierungen (transdermal, bukkal, nasal, peroral oder intramuskulär) gesammelt.

### Zirkadiane Variationen der Serum-Testosteron-Spiegel

Der Serum T-Spiegel ist bei jungen Männern morgens am höchsten und fällt nach etwa 12 h auf einen Tiefpunkt. Beim alternden Mann wird die endogene zirkadiane T-Schwankung allgemein als gedämpft beschrieben (Abb. 1, 2). Im Fall eines Testosteronmangels fehlen die T-Variationen und es ergibt sich ein stark abgeflachtes Profil.

### T-Gele und T-Lösungen

Transdermale T-Gele und -Lösungen werden aufgrund ihrer bequemen und

einfachen Applikation von zahlreichen Patienten präferiert. Sie sind durch akkurate T-Dosierung in einem kleinen Gelvolumen ausgezeichnet. Idealerweise sollten während des gesamten 24-stündigen Anwendungsintervalls Testosteronkonzentrationen im mittleren Normbereich resultieren. Mit der einmal täglichen Dosierung eines topischen Gels wird ein pharmakologisches Profil erreicht, das eine Ähnlichkeit mit dem bei jungen Männern aufweist (Abb. 1).

### Intramuskuläre Injektion

Da injiziertes T eine Halbwertszeit von nur 10 Minuten hat, wird die intramuskuläre Injektion mit am 17 $\beta$ -Kohlenstoffatom veresterten T-Derivaten vorgenommen. Die intramuskuläre Verabreichung verlängert die Wirkdauer. Durch die Veresterung ist die Löslichkeit von T in Öl erhöht und sorgt für eine langsamere Freisetzung des Testosterons. Allerdings resultiert mit der langfristigen wirksamen intramuskulär verab-

reichten Testosteronsubstitution keine Simulation eines physiologischen zirkadianen Konzentrationsverlaufs (Abb. 2).

### Buccaltablettten

Mit Buccaltablettten (in Deutschland nicht erhältlich) wird ein T-Spiegel im Normbereich erst bei zweimal täglicher Anwendung erreicht. Die Route über die Mundschleimhaut umgeht den First-Pass-Effekt.

### Testosteron-Undecanoat oral

Testosteron-Undecanoat oral (in den USA von der FDA zugelassen). Der höchste T-Spiegel wird bereits 4 bis 5 h nach der Einnahme erreicht und kehrt nach 12 h auf Baseline zurück, so dass täglich eine zweifache Anwendung erforderlich ist, die mit zwei subtherapeutischen Tiefpunkten einhergeht.

Red. ◀

Pastuszak AW, Gittelman M, Tursi JP, et al. 2022. Pharmacokinetics of testosterone therapies in relation to diurnal variation of serum testosterone levels as men age. *Andrology* 10: 209–222.

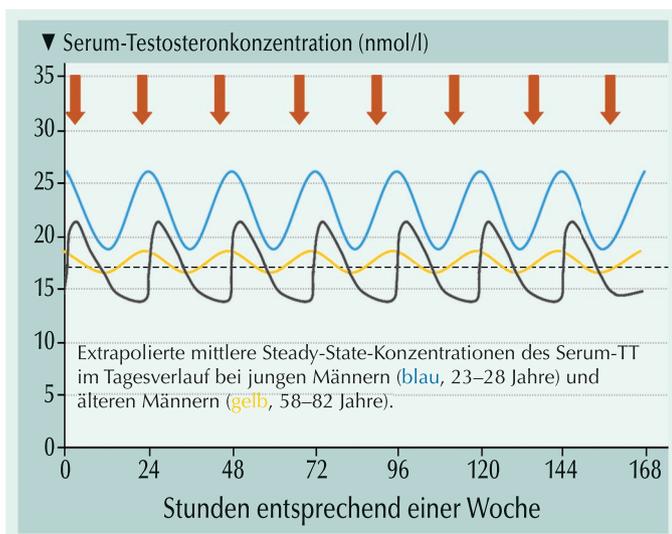


Abb. 1: Durchschnittliche mittlere T-Profile mit T-Gele und T-Lösungen.

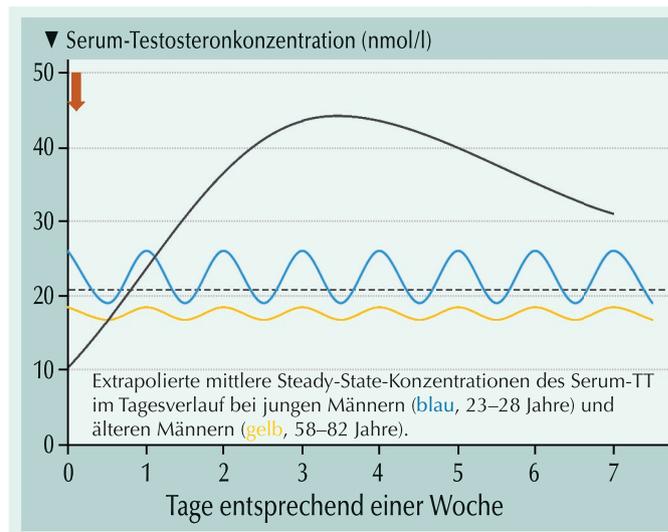


Abb. 2: Durchschnittliche mittlere T-Profile mit T-Enantat und T-Undecanoat.

## Effekte einer Niedrig-Kohlenhydrat-Diät auf die erektile Funktion und Testosteronspiegel bei hypogonadalen Männern

Das metabolische Syndrom steht in Beziehung zum Hypogonadismus. Aktuell sollte ermittelt werden, ob eine Niedrig-Kohlenhydrat (nKh)-Diät das Gesamttestosteron im Serum erhöhen und die erektile Funktion bei hypogonadalen Männern mit metabolischem Syndrom verbessern kann.

In der randomisierten klinischen Studie wurde eine nKh-Diät in einem Zeitraum von 3 Monaten bei hypogonadalen Männern mit metabolischem Syndrom kontrolliert. Bewertet wurden anthropometrische Messungen wie auch Gesamttestosteron (TT)-Spiegel und Symptome des Hypogonadismus; letztere mittels ADAM Score (Androgenmangel in the Aging Male) und der AMS (Aging Males Symptoms)-Skala sowie die erektile Funktion anhand des IIEF-5-Scores (International Index of Erectile Function).

Von 22 Männern absolvierten 6 bei den Kontrollen und 12 in der nKh-Gruppe die Studie. Das mittlere Alter (59,8 bzw. 57 Jahre) sowie der Anteil von Hypertonikern, Diabetikern und Männern mit erek-

tiler Dysfunktion (ED) war in beiden Gruppen vergleichbar.

Der IIEF-5-Score erhöhte sich in der nKh-Gruppe im Mittel um 2,4 Punkte (von 15,5 auf 17,9;  $p < 0,01$ , d.h. die ED-Kategorie veränderte sich von mild bis moderat zu mild). Bei den Kontrollen reichte es nicht zur Verbesserung der ED-Kategorie.

Symptome des Hypogonadismus verbesserten sich in der nKh-Gruppe nach AMS und ADAM deutlich. Die AMS-Scores fielen im Mittel um 11 Punkte (eine Änderung der Symptom-Kategorie von moderat zu mild). Nach dem ADAM-Fragebogen sank der Anteil Männer mit Symptomen des Hypogonadismus von 78,6% vor der Intervention auf 21,4% danach. Dieser Anteil fiel bei den Kontrollen von 100% auf 85,7% ab.

Alle Teilnehmer waren zu Beginn hypogonadal ( $< 300$  ng/dl). Der Anteil eugonadaler Männer (TT  $\geq 300$  ng/dl) war nach der Intervention in der nKh-Gruppe dreifach höher als bei den Kontrollen ( $p = 0,05$ ).

Als merkliche Auswirkung auf den Blutdruck wurde eine Erniedrigung des systolischen Blutdrucks in der nKh-Gruppe registriert.

Der TT-Anstieg war in der nKh-Gruppe größer als bei den Kontrollen (+81,6 vs. +9,5 ng/dl;  $p = 0,08$ ). Dabei bestand ein erheblicher Unterschied innerhalb der Gruppe.

Red. ◀

da Silva Schmitt C, da Costa CM, Souto JCS et al. 2023. The effects of a low carbohydrate diet on erectile function and serum testosterone levels in hypogonadal men with metabolic syndrome: a randomized clinical trial. BMC Endocr Disord 23, 30.

• Bei hypogonadalen Männern mit metabolischem Syndrom kann eine Niedrig-Kohlenhydrat-Diät den Testosteronspiegel erhöhen und die erektile Funktion verbessern.

• Doch zum gesicherten Nachweis der Effektivität einer Niedrig-Kohlenhydrat-Diät zur Behandlung von Hypogonadismus beim Mann bedarf es größerer Studien.

## Effekte einer langfristigen Testosteron-Behandlung auf endokrine Parameter bei hypogonadalen Männern

Anders als die gut belegten Benefits der Testosteron-Ausgleichstherapie (TRT) sind Daten einer langfristigen TRT auf metabolische und endokrine Parameter begrenzt. Aktuell wird der Effekt einer TRT mit 12-jährigem Follow-up auf endokrine Parameter bei hypogonadalen Männern dokumentiert.

In der prospektiven Registerstudie erhielten hypogonadale Männer ( $n = 321$ , mittleres Alter: 58,9 Jahre) bis zu 12 Jahre Injektionen mit Testosteron-Undecanoat. Bestimmt wurden das Gesamttestosteron (TT), berechnetes freies T, Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG), Estradiol, Luteinisierungshormon (LH), follikelstimulierendes Hormon (FSH), Progesteron und Prolaktin.

Mit der TRT wurde ein TT-Anstieg von  $7,74 \pm 2,14$  nmol/l zu Baseline auf im Mittel  $22,83 \pm 2,34$  nmol/l ( $p < 0,0001$ ) registriert. Das Serum-TT erhöhte sich in den ersten beiden Jahren signifikant und erreichte danach einen Steady State. In einer Gruppe Patienten mit einer Behandlungsunter-

brechung, wurde eine vorübergehende Reduktion der Baseline-TT-Spiegel beobachtet. Mit der TU-Administration sanken die SHBG-Spiegel beständig von  $36,68 \pm 22,45$  nmol/l vor der Behandlung auf  $29,91 \pm 9,17$  nmol/l zum 12-Jahres-Follow-up ( $p < 0,0001$ ). Das freie Testosteron stieg in den ersten beiden Jahren an und erreichte dann einen Steady State.

Es gab eine deutliche Zunahme der Estradiol-Spiegel von  $25,26 \pm 14,83$  pmol/l auf  $38,76 \pm 13,05$  pmol/l beim 12-Jahres-Follow-up. Die substantielle Zunahme trat in den ersten beiden Behandlungsjahren auf. Danach wurde für die Dauer der Studie ein Plateau des Estradiol-Spiegels erreicht.

Die Serumspiegel des Progesterons, des LH und des FSH sanken von Baseline  $0,39 \pm 0,23$  ng/ml auf  $0,23 \pm 0,09$  ng/ml ( $p < 0,0001$ ), von  $10,31 \pm 3,71$  U/l auf  $0,031 \pm 0,02$  U/l ( $p < 0,0001$ ) bzw. von  $8,84 \pm 3,17$  U/l auf  $0,63 \pm 2,59$  U/l ( $p < 0,0001$ ). In der Patientengruppe mit Behandlungsunterbrechung stiegen die Gonadotropine (LH and FSH) bei Abbruch der Testosterontherapie vorübergehend an und sanken nach Wiederbeginn der TRT wieder. Die Prolaktin-Spiegel blieben unverändert.

Red. ◀

Yassin A, Saadb F, Alwanid M, et al. 2023. The effects of long-term testosterone treatment on endocrine parameters in hypogonadal men: 12-year data from a prospective controlled registry study. Aging Male 25:185–191.

• Bei hypogonadalen Männern beeinflusst eine Testosteronausgleichstherapie die hormonellen Parameter durch Testosteron-Anstieg, Estradiol-Zunahme im Referenzbereich, LH- und FSH-Supprimierung auf der gonadotropen Achse und Progesteron-Abfall; alles ohne Prolaktin-Effekt.

• Die Effekte waren während der ganzen Observierungsperiode von 12 Jahren aufrechterhalten.

## Kardiometabolische Hinweise auf Hypogonadismus bei männlichen Patienten mit Typ-2-Diabetes

Bei Typ-2-Diabetikern sollte die Assoziation von kardiometabolischen Anzeichen [viszeraler Adipositas-Index (VAI), Triglyzerid-Glukose-Index (TyG) und das Lipidakkumulationsprodukt (LAP)] mit dem Gesamttestosteron (TT)-Spiegel und dessen prädiktiver Cutoff-Wert zum Erkennen von Hypogonadismus bewertet werden.

- **Erstmals wurde die Assoziation des viszeralen Adipositas-Index (VAI), des Triglyzerid-Glukose-Index (TyG) und des Lipidakkumulationsprodukts (LAP) mit Hypogonadismus bei Männern mit Typ-2-Diabetes bewertet.**
- **Veränderungen bei diesen Indizes sollten den Patienten zu andrologischer Abklärung führen.**

**B**ei 265 Männern (40–70 Jahre) mit Typ-2-Diabetes wurde eine andrologische Abklärung mit der Bestimmung metabolischer Parameter und des TT vorgenommen. Die Cutoff-Werte der kardiometabolischen Indizes für die Prädiktion eines TT <12 nmol/l wurden mittels Receiver operating characteristic (ROC)-Kurven bestimmt.

Gemäß IIEF-5-Score hatten 68,1% der Patienten eine ED und folglich dem Aging Male Symptoms Score (AMSS) entsprachen die Symptome in 36,8%, 27,2% und 5,3% der Fälle einem milden, moderaten bzw. schweren Androgenmangel.

Sowohl VAI, TyG als auch LAP waren negativ mit dem TT-Spiegel ( $p < 0,001$ ) und dem AMSS ( $p < 0,02$ ) korreliert. Keine Korrelation bestand mit dem IIEF-5-Score.

Bei 77 Patienten wurde ein TT-Spiegel von <12 nmol/l gemessen. Von ihnen hatten 89,8% niedrignormale LH-Spiegel ( $\leq 9,4$  UI/l, hypogonadotroper Hypogonadismus) und 10,2% hatten erhöhte Spiegel (hypergonadotroper Hypogonadismus).

Anders als Patienten mit normalem TT ( $\geq 12$  nmol/l), hatten Män-

ner mit niedrigem TT <12 nmol/l auch einen niedrigeren 25 OH-Vitamin-D-Spiegel, schlechtere metabolische Parameter (erhöhter BMI, Bauchumfang, Lipidprofil, Glykämie und HbA1c) und höhere VAI-, TyG- und LAP-Werte sowie einen höheren AMSS. Patienten mit äußerst niedrigem TT (<8 nmol/l) hatten höhere Werte von VAI, TyG und LAP im Vergleich zu Männern mit niedrigem TT (8–12 nmol/l) und normalem TT (alle  $p < 0,001$ ).

Mit Zunahme der Quartile von VAI, TyG und LAP nahm der TT-Spiegel ab ( $p < 0,001$ ), während der AMSS-Score und die Häufigkeiten eines TT <8 nmol/l und eines <12 nmol/l signifikant zunahmen.

Zwischen einem TT <12 nmol/l und dem AMSS, dem VAI, dem TyG und dem LAP (sowie ihren Komponenten BMI, Bauchumfang, Lipidprofil, Glykämie, HbA1c, Gesamtcholesterin, Nicht-HDL-Cholesterin und Triglyceriden) bestand eine signifikante positive Korrelation; dagegen eine negative Korrelation mit HDL-Cholesterin und dem 25-OH-Vitamin-D-Spiegel. Die mit TT <12 nmol/l in Verbindung stehenden Faktoren wurden mit einer binär-linearen logistischen Regressionsanalyse be-

stimmt; d.h. die 3 Indizes (VAI, TyG, LAP) und ihrer einzelnen Parameter. Die mit TT <12 nmol/l assoziierten Hauptfaktoren waren VAI, TyG, LAP, Bauchumfang, Triglyceride und der AMSS. Die Korrelation der drei Indizes mit TT <12 nmol/l war allgemein höher als die ihrer Bestandteile. Die signifikanten prädiktiven Parameter für TT <12 nmol/l wurden anhand von ROC-Kurven bestimmt. Zwischen den drei Messgrößen VAI, TyG und LAP bestand kein signifikanter Unterschied als prädiktiver Index für TT <12 nmol/l. Als Prädiktoren für ein TT <12 nmol/l waren die drei Indizes stattdessen signifikant prädiktiver als die anderen Parameter (BMI, Bauchumfang, Lipidprofil, Glykämie, HbA1c, AMSS). Triglyceride  $\geq 113,0$  mg/dl hatten hohe Sensitivität für TT <12 nmol/l (80,5%), waren aber moderat spezifisch (62,8%). Sowohl VAI, TyG als auch LAP hatten hohe Sensitivität (74,3%, 74,7% bzw. 78,4%) und Spezifität (71,4%, 73,5% bzw. 73,2%) bei der Diagnose von Hypogonadismus. *Red.* ◀

Caretta N, Facondo P, Mereu S, et al. 2023. Cardiometabolic indices predict hypogonadism in male patients with type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest* 46:599–608.

## Hypogonadismus, Altern und chronische Krankheiten bei der Charakterisierung erwachsener und älterer Männer mit erektiler Dysfunktion

Auslöser von erektiler Dysfunktion (ED) sind vielschichtige Wechselwirkungen zwischen demographischen, metabolischen, vaskulären, hormonellen und psychologischen Faktoren. In der aktuellen Querschnittsstudie wurde der Einfluss ermittelt, mit dem nicht übertragbare chronischen Krankheiten (NCD), Hypogonadismus und demographischen Faktoren Männer mit ED charakterisieren.

**I**n die Studie wurden 443 ambulante Patienten mit ED eingeschlossen. Der International Index of Erectile Function (IIEF)-5-Score diente zur Diagnose von ED und zur Stratifizierung von deren Schwere, die standardisierten

Werte des Gesamttestosterons (TT: 10,5 nmol/l) und des Luteinisierungshormons (LH: 9,4 IU/l) zur Diagnose und Klassifizierung des Hypogonadismus und der Charlson-Komorbiditätsindex (CCI) um die Rolle jeder NCD auf die ED zu gewichten.

### Studienpopulation

In 53 Fällen lag ein organischer Hypogonadismus (OrH) vor (TT: 120–170 ng/dl), 165 Patienten (41,25%) hatten funktionellen Hypogonadismus (FuH) (TT: 243–288 ng/dl) und 182 Patienten (45,5%) waren eugo-

nadal (eug.) (TT: 320–390 ng/dl). Die Ätiologien von primärem OrH waren: Klinefelter-Syndrom (4), primärer Hypogonadismus unbekannter Ursache (4), bilaterale Orchiectomie aufgrund von Hodenkrebs (2), Kryptorchismus (3) und zurückliegende infektiöse Orchitis (1). Bei 19 von 39 Patienten (48,7%) mit sekundärem OrH lag ein Hypophysen-Adenom vor (die Patienten hatten zuvor eine Hypophysenoperation, bei 9 lag ein isolierter idiopathischer hypogonadotroper Hypogonadismus vor, bei 4 das Kallmann-Syndrom, bei 2 eine infiltrative Hypophysenerkrankung und bei 5 Hirntraumata. Patienten mit OrH und eug. Patienten waren üblicherweise übergewichtig, während diejenigen mit FuH eher eine zentrale Adipositas aufwiesen (Bauchumfang: 102–122 cm). Bei den Männern mit OrH hatten 14 einen LH-Spiegel >9,4 IU/l und 39 ein Serum-LH <9,4 IU/l.

### Komorbiditäten

Bei allen hypogonadalen Patienten und bei 93% der eugonadalen Männern wurde anhand des IIEF-5 eine ED diagnostiziert. Die Scores des CCI- und des modifizierten CCI (mCCI: berücksichtigt arterielle Hypertonie, Schlafapnoe und Dyslipidämie als Triggerfaktoren für ED) waren bei FuH und eug. Männern höher ( $p < 0,0001$ ). Patienten mit OrH hatten einen statistisch niedrigeren Score als die Teilnehmer letzter beider Subgruppen. Chronische Herzinsuffizienz, leichte Lebererkrankung und diabetische Geschwüre wurden bei Männern mit FuH häufiger festgestellt als bei eug. Patienten. Gleichmaßen waren arterielle Hypertonie, Schlafapnoe und Dyslipidämie bei FuH häufiger als bei eug. Männern. Diabetes mellitus ohne Schäden an den Endorganen wurde bei eug. Patienten häufiger gefunden als bei FuH.

### Anthropometrische Charakteristika, Gesundheitszustand, hormonelle Parameter und IIEF-5-Scores

In univariater Analyse waren Alter, BMI, mCCI-Score und Hypogonadismus negativ mit dem IIEF-5-Score korreliert ( $p < 0,0001$ ). Für SHBG und freies Testosteron (fT) war die Korrelation positiv. In multivariabler Analyse trugen Alter und mCCI am meisten zur inversen Korrelation mit dem IIEF-5-Score bei ( $p < 0,0001$ ). Die Spiegel des SHBG und fT hatten eine positive Korrelation mit dem IIEF-5-Score ( $p < 0,0001$ ). Red. ◀

- **Das freie Testosteron, das SHBG und der Charlson-Komorbiditätsindex sind maßgebliche Bestimmungsfaktoren für die Schwere von ED.**
- **Neben manifestem Hypogonadismus ist es eine wesentliche Last von schweren nicht übertragbaren chronischen Krankheiten, die bei Männern die Patientencharakteristika mit schwerer ED verkörpern.**
- **Ein geeignetes klinisches Vorgehen ist bei diesen Patienten erforderlich.**

Lisco G, Triggiani V, Bartolomeo N, et al. 2023. The role of male hypogonadism, aging, and chronic diseases in characterizing adult and elderly men with erectile dysfunction: a cross-sectional study. *Basic Clin Androl* 33:5.

## Aufklärungspflicht Update 2023

Die Frage, ob ein Patient ordnungsgemäß aufgeklärt wurde, sorgt immer wieder für Streit. Ein neues BGH-Urteil gibt Anlass, sich dieser Frage erneut zuzuwenden, zumal es darin um die sicher regelmäßig wiederkehrende klinische Alltagssituation geht, dass der Patient seine Zustimmung zur erst Tage später stattfindenden Operation unmittelbar nach dem Aufklärungsgespräch erteilt.

Das sog. Patientenrechtegesetz vom Frühjahr 2013 hat erstmals eine gesetzliche Regelung des Arzt-Patienten-Verhältnisses in §§ 630a ff. BGB gebracht. In seinen Motiven bekannte sich der Gesetzgeber freimütig zu den damit verfolgten Zielen (Bundestags-Drucksache 17/10488 S. 9): Orientiert am „Leitbild des mündigen Patienten“ soll es „Patientinnen und Patienten und Behandelnde auf Augenhöhe bringen“ und „einen wesentlichen Beitrag zu mehr Transparenz und Rechtssicherheit“ leisten, indem Patienten „ihre wichtigsten Rechte möglichst selbst im Gesetz nachlesen können.“ Daran mangelte es nämlich zuvor, weil das Arzthaftungsrecht im Wesentlichen auf Richterrecht beruhte. Von seiner gesetzlichen Regelung soll dagegen eine „Signalwirkung [...] von verbindlichen gesetzlich festgelegten Rechten und Pflichten“ ausgehen. Der Rechtsprechung verbleibt „aber weiterhin genügend Spielraum, um im Einzelfall zu ausgewogenen sach- und interessengerechten Entscheidungen zu kommen.“

Nunmehr gibt es ein erstes BGH-Urteil, das sich dieser Aufgabe stellt, und zwar zu einem wichtigen Aspekt des ärztlichen Aufklärungsgesprächs, nämlich zur Frage, ob die erforderliche Patienteneinwilligung in einen operativen Eingriff unmittelbar nach dem dafür notwendigen Aufklärungsgespräch wirksam erteilt werden kann oder vielmehr unwirksam ist. Nachdem zunächst kurz der zugrunde liegende Sachverhalt geschildert wird, gibt es anschließend eine kurze Retrospektive zur früheren Rechtsprechung, die keinesfalls umsonst ist, weil mit dem Patientenrechtegesetz bloß „die bisherigen richterrechtlich entwickelten Grundsätze des Arzthaftungs- und Behandlungsrechts gesetzlich im Bürgerlichen Gesetzbuch (BGB) in einem neuen Untertitel »Behandlungsver-

trag« kodifiziert“ worden sind (Bundestags-Drucksache 17/10488 S. 9). Danach wird vor diesem entstehungsgeschichtlichen Hintergrund der aktuelle Fall behandelt. Dass er in einer anderen Fachdisziplin angesiedelt ist, macht übrigens die weitere Lektüre keinesfalls unnütz. Das rechtliche Haftungsregime ist jedenfalls identisch.

### Sachverhalt

Zunächst aber zum Sachverhalt: Der Kläger litt 2013 an chronisch rezidivierenden Ohr-entzündungen und Paukenergüssen. Ärzte der HNO-Klinik des von der Beklagten als Rechtsträger betriebenen Klinikums rieten dem Kläger, in einem ersten Schritt zur Optimierung der Nasenluftpassage die Nasensecheidewand begradigen und die Nebenhöhlen sanieren zu lassen. Anfang November 2013 wurde der Kläger über die Risiken des beabsichtigten Eingriffs aufgeklärt. Im unmittelbaren Anschluss an das Aufklärungsgespräch unterzeichnete er das Formular zur Einwilligung in den ärztlichen Eingriff. Beim kurz darauf erfolgten Eingriff trat intraoperativ eine stärkere arterielle Blutung auf und postoperativ war der Kläger nicht erweckbar. Im CT zeigte sich eine Hirnblutung. Bei der daraufhin erfolgten neurochirurgischen Intervention wurde festgestellt, dass es beim Kläger während des Eingriffs zu einer Verletzung der Dura, der vorderen Hirnschlagader und zu einer Durchtrennung des Riechnervs links gekommen war. Darin liegt der Grund seiner Klage auf Schadensersatz wegen unzureichender Aufklärung, die im Ergebnis freilich nicht von Erfolg gekrönt war (BGH, Urt. vom 20.12.2022 – Az.: VI ZR 375/21).

### Historie

Im Wesentlichen geht es um den korrekten zeitlichen Ablauf von Aufklärung und Einwilligung. Dazu hat sich der BGH bereits 2003 verhalten (BGH, Urt. vom 25.3.2003 – Az.: VI ZR 131/02): Danach reicht es bei leichten, insbesondere minimalinvasiven Eingriffen mit geringen bzw. überschaubaren Risiken aus, „wenn die Aufklärung am Tag des Eingriffs erfolgt“ und sichergestellt ist, dass „dem Patienten bei der Aufklärung über die Art des Eingriffs verdeutlicht“ wird, „daß ihm eine eigenständige

Entscheidung darüber, ob er den Eingriff durchführen lassen will, überlassen bleibt.“ Im selben Urteil führt er dagegen aus, dass „bei stationärer Behandlung eine Aufklärung erst am Tag des Eingriffs grundsätzlich verspätet“ ist. Für die in solchen Fällen übliche Aufklärung am Vortag der Operation heißt es darin, dass sie je „nach den Vorkenntnissen des Patienten von dem bevorstehenden Eingriff [...] grundsätzlich genügen kann, wenn sie zu einer Zeit erfolgt, zu der sie dem Patienten die Wahrung seines Selbstbestimmungsrechts erlaubt.“ Freilich ist Vorsicht geboten: Schließlich kann „ein Patient auch bei Aufklärung am Vortag einer Operation in der Regel mit der Verarbeitung der ihm mitgeteilten Fakten und der von ihm zu treffenden Entscheidung überfordert sein, wenn er – für ihn überraschend – erstmals aus dem späten Aufklärungsgespräch von gravierenden Risiken des Eingriffs erfährt, die seine persönliche zukünftige Lebensführung entscheidend beeinträchtigen können.“ Allgemein hängt die Wirksamkeit einer Einwilligung nach Aufklärung davon ab, „ob unter den jeweils gegebenen Umständen der Patient noch ausreichend Gelegenheit hat, sich innerlich frei zu entscheiden.“

### Patientenrechtegesetz

Diese Rechtsprechung ist keinesfalls obsolet geworden, insbesondere nicht durch § 630e Abs. 2 Satz 1 Nr. 2 BGB, der sich seit 2013 des zeitlichen Zusammenhangs zwischen Aufklärung und Einwilligung annimmt. Danach muss die Aufklärung „so rechtzeitig erfolgen, dass der Patient seine Entscheidung über die Einwilligung wohlüberlegt treffen kann.“ Nach seinen Motiven will der Gesetzgeber dadurch sicherstellen, dass der Patient „durch eine eingehende Abwägung der für und gegen die Maßnahme sprechenden Gründe seine Entscheidungsfreiheit und damit sein Selbstbestimmungsrecht in angemessener Weise wahren kann.“ Dabei können wiederum, weil sich starre Fristen nicht pauschal festlegen lassen, „viele verschiedene Aspekte zu berücksichtigen sein, die im jeweiligen Einzelfall zu sehr unterschiedlichen Fristen führen können, die zwischen Aufklärung, Einwilligung und Beginn der Maßnahme

liegen sollten.“ Die übliche Aufklärung am Vortag von Operationen hält der Gesetzgeber freilich für ausreichend (Bundestags-Drucksache 17/10488 S. 25).

### BGH-Urteil

Wenngleich er damit die bisherige Rechtsprechung im Grunde bloß gesetzlich kodifiziert hat, konnte die erste BGH-Entscheidung zu § 630e Abs. 2 Satz 1 Nr. 2 BGB mit Spannung erwartet werden. Sie liegt nunmehr vor und verhält sich folgendermaßen zum zeitlichen Zusammenhang von Aufklärung, Einwilligung und Eingriff (BGH, Urt. vom 20.12.2022 – Az.: VI ZR 375/21): „§ 630e Abs. 2 Satz 1 Nr. 2 BGB regelt die Anforderungen an die Aufklärung des Patienten in zeitlicher Hinsicht. Nach dieser Vorschrift muss die Aufklärung so rechtzeitig erfolgen, dass der Patient seine Entscheidung über die Einwilligung wohlüberlegt treffen kann. Bereits nach dem Wortlaut und der Stellung im Gesetz bezieht sich die Bestimmung allein auf den Zeitpunkt, zu dem das Aufklärungsgespräch stattzufinden hat [...], das rechtzeitig vor dem Eingriff erfolgen muss. Nach dem Willen des Gesetzgebers sollte mit dieser Regelung keine inhaltliche Änderung der Rechtslage verbunden sein, sondern lediglich die bisherige Rechtsprechung wiedergegeben werden [...]. Im Einklang mit dieser sieht sie keine vor der Einwilligung einzuhaltende »Sperrfrist« vor, deren Nichteinhaltung zur Unwirksamkeit der Einwilligung führen würde; sie enthält kein Erfordernis, wonach zwischen Aufklärung und Einwilligung ein bestimmter Zeitraum liegen müsste [...]. Vielmehr fordert die Bestimmung eine Aufklärung, die die Möglichkeit zu einer reflektierten Entscheidung gewährleistet [...].“

Sie nimmt die bisherige Rechtsprechung auf, der zufolge der Patient vor dem beabsichtigten Eingriff so rechtzeitig aufgeklärt werden muss, dass er durch hinreichende Abwägung der für und gegen den Eingriff sprechenden Gründe seine Entscheidungsfreiheit und damit sein Selbstbestimmungsrecht in angemessener Weise wahrnehmen kann [...]. Die Aufklärung muss zu einem Zeitpunkt erfolgen, in dem der Patient noch im vollen Besitz seiner Erkenntnis- und Entscheidungsfreiheit ist und nicht unter dem Einfluss von Medi-

kamenten steht; sie darf nicht erst so kurz vor dem Eingriff erfolgen, dass der Patient wegen der in der Klinik bereits getroffenen Operationsvorbereitungen unter einen unzumutbaren psychischen Druck gerät oder unter dem Eindruck steht, sich nicht mehr aus einem bereits in Gang gesetzten Geschehensablauf lösen zu können [...]. Entscheidend ist, ob der Patient unter den jeweils gegebenen Umständen ausreichend Gelegenheit hat, innerlich frei darüber zu entscheiden, ob er sich der beabsichtigten medizinischen Maßnahme unterziehen will oder nicht [...].“

### Zeitpunkt der Aufklärung

Nach diesen eher allgemeinen Überlegungen wird der BGH konkret: „Zu welchem konkreten Zeitpunkt ein Patient nach ordnungsgemäßer – insbesondere rechtzeitiger – Aufklärung seine Entscheidung über die Erteilung oder Versagung seiner Einwilligung trifft, ist seine Sache [...]. Sieht er sich bereits nach dem Aufklärungsgespräch zu einer wohlüberlegten Entscheidung in der Lage, ist es sein gutes Recht, die Einwilligung sofort zu erteilen. Wünscht er dagegen noch eine Bedenkzeit, so kann von ihm grundsätzlich erwartet werden, dass er dies gegenüber dem Arzt zum Ausdruck bringt und von der Erteilung einer – etwa im Anschluss an das Gespräch erbetenen – Einwilligung zunächst absieht [...]. Dass ihn dies – beispielsweise, weil er bereits in Operationsplanungen einbezogen ist und sich einem »Apparat« gegenüber sieht, den er möglichst nicht stören möchte – eine gewisse Überwindung kosten mag, ist seiner Selbstbestimmung zuzuordnen [...]. Der – zum Zwecke einer sinnvollen Wahrnehmung seines Selbstbestimmungsrechts – ordnungsgemäß aufgeklärte Patient ist nicht passives Objekt ärztlicher Fürsorge; er ist vielmehr grundsätzlich dazu berufen, von seinem Selbstbestimmungsrecht aktiv Gebrauch zu machen und an der Behandlungsentscheidung mitzuwirken [...]. Es kann von ihm grundsätzlich verlangt werden zu offenbaren, wenn ihm der Zeitraum für eine besonnene Entscheidung nicht ausreicht [...]. Tut er dies nicht, so kann der Arzt grundsätzlich davon ausgehen, dass er keine weitere Überlegungszeit benötigt.“

Eine andere Beurteilung ist allerdings – sofern medizinisch vertretbar – dann geboten, wenn für den Arzt erkennbare konkrete Anhaltspunkte dafür gegeben sind, dass der Patient noch Zeit für seine Entscheidung benötigt. Solche Anhaltspunkte können beispielsweise in einer besonders eingeschränkten Entschlusskraft des Patienten liegen [...]. Gleiches gilt, wenn dem Patienten nicht die Möglichkeit gegeben wird, weitere Überlegungszeit in Anspruch zu nehmen. Das ist etwa – von medizinisch dringenden Behandlungsmaßnahmen abgesehen – dann anzunehmen, wenn der Patient zu einer Entscheidung gedrängt oder »überfahren« wird.“

### Fazit

Damit bewegt sich das Urteil in vertrauten Bahnen und Kliniken bzw. Ärzte können es ebenfalls tun. Über die chirurgischen Risiken eines geplanten Eingriffs, insbesondere wenn sie gravierend sind und damit von entscheidender Bedeutung für die persönliche zukünftige Lebensführung des Patienten sein können, sollten (Krankenhaus-)Ärzte einige Tage vor der Operation aufklären und am Ende des Gesprächs entsprechende Aufklärungs- und Einwilligungsformulare überreichen. Damit verbunden sein sollte der Hinweis, dass Nachfragen erwünscht sind, sowie die Bemerkung, dass man besagte Formulare in Ruhe durchlesen und unterschrieben zur Aufnahme mitbringen solle. Wenn der Patient in diesem Sinne verfährt, ist die Einwilligung regelmäßig wirksam. Wenn er sie ungeachtet der gemachten Bemerkung unmittelbar nach dem – inhaltlich korrekten – Aufklärungsgespräch erteilt, ist sie nach vorliegendem Urteil ebenso wirksam. Über Risiken der Narkose kann man im Übrigen nach wie vor am Vortag der Operation aufklären. Überspannte Anforderungen dürften mit diesen gesetzlichen bzw. höchstrichterlichen Vorgaben nicht verbunden sein. ◀

Verfasser: Prof. Dr. iur. Matthias Krüger, München, [matthias.krueger@jura.uni-muenchen.de](mailto:matthias.krueger@jura.uni-muenchen.de)



Prof. Dr. iur.  
Matthias Krüger,  
Juristische Fakultät der  
Universität München.

## Urologische Tumoren Hochkarätiges vom Genitourinary Cancers Symposium aus San Francisco

**M**ehr als 5.800 Teilnehmer konnte die American Society of Clinical Oncology (ASCO) beim Genitourinary Cancers Symposium begrüßen und ein hochkarätiges Programm bieten. Im Folgenden eine kleine Auswahl aus den zahlreichen Studienergebnissen, die in San Francisco und an den heimischen Bildschirmen verfolgt werden konnten.

### Prostatakarzinom

#### Bestätigter Standard beim mHSPC: Darolutamid plus ADT und Docetaxel

Die doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie ARASENS untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Darolutamid in Kombination mit Androgendepivations-therapie (ADT) und Docetaxel. Beim ASCO GU wurden Ergebnisse in Bezug auf das Krankheitsvolumen und das Progressionsrisiko zu Studienbeginn präsentiert [1]. Die Ergeb-

nisse bestätigen, dass Darolutamid plus ADT und Docetaxel als neuer Standard für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) aller Risikogruppen erwogen werden sollte, schlussfolgerten die Autoren.

Ein hohes Krankheitsvolumen wird laut den CHAARTED-Kriterien definiert als das Vorhandensein von Viszeralmetastasen und  $\geq 4$  Knochenmetastasen mit  $\geq 1$  Metastase außerhalb der Wirbelsäule und des Beckens. Die Hochrisiko-Erkrankung laut LATITUDE-Kriterien wird definiert durch das Vorhandensein von  $\geq 2$  Risikofaktoren (Gleason Score  $\geq 8$ ,  $\geq 3$  Knochenmetastasen, Viszeralmetastasen). Von 1.305 Studienteilnehmern der ARASENS-Studie zeigten 77% ein hohes Krankheitsvolumen und 70% eine Hochrisiko-Erkrankung entsprechend der CHAARTED- und LATITUDE-Kriterien.

Für Patienten mit hohem Krankheitsvolumen wurde mit Darolutamid das Risiko zu Versterben

gegenüber Placebo um 31% reduziert (HR=0,69; 95% KI 0,57-0,82). Das mediane Gesamtüberleben (OS) war für diese Patienten im Darolutamid-Arm noch nicht erreicht und betrug 42,4 Monate im Kontrollarm. Für Patienten mit geringem Krankheitsvolumen zeigte sich eine Aufspaltung der Kurven nach etwa drei Jahren, der Median wurde in den Kaplan-Maier-Kurven für beide Studienarme noch nicht erreicht (HR=0,68; 95% KI 0,41-1,13). Patienten mit Hochrisiko-Erkrankung hatten durch Darolutamid ein um 29% geringeres Risiko zu Versterben im Vergleich zum Placebo-Arm (HR=0,71; 95% KI 0,58-0,86), mit einem nicht erreichten Median unter der Darolutamid-Kombination versus median 43,2 Monaten im Placebo-Arm. Innerhalb der Niedrigrisikogruppe teilten sich die Kaplan-Maier-Kurven bereits am Anfang und es wurde eine 38%ige Risikoreduktion zu Versterben beobachtet (HR=0,62; 95% KI 0,42-0,90). In beiden Studienarmen war der Median noch

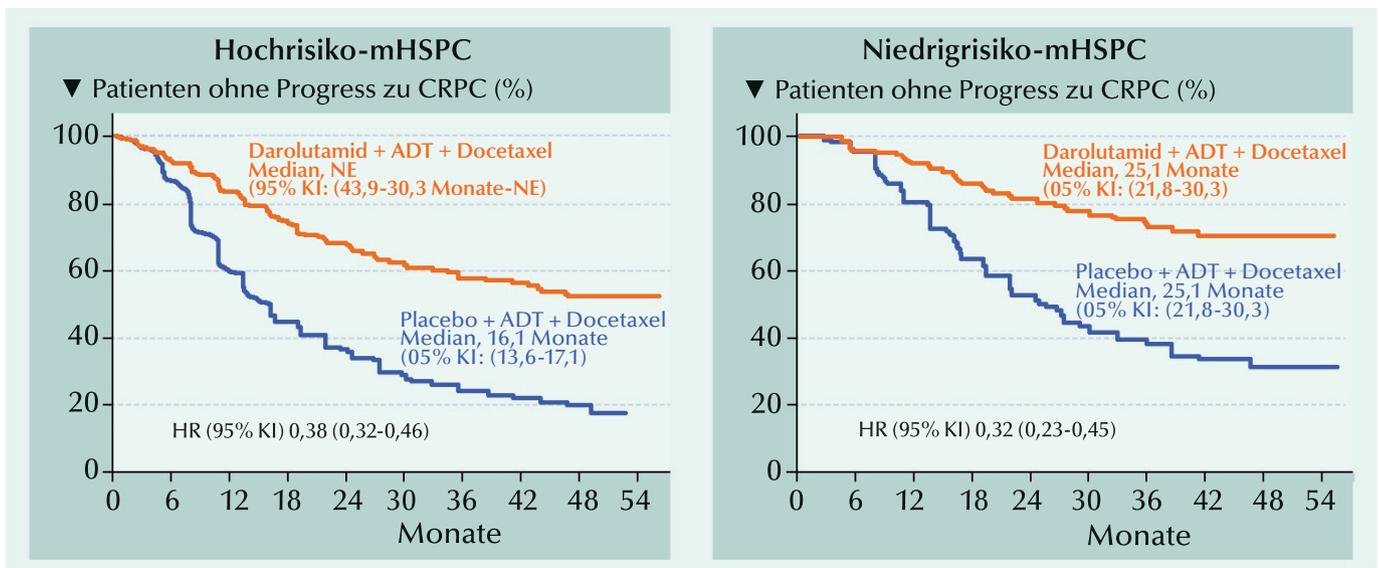


Abb. 1: Zeit bis zum Progress ins kastrationsresistente Stadium unter Darolutamid plus ADT und Docetaxel versus Placebo plus ADT und Docetaxel bei mHSPC-Patienten mit hohem und niedrigem Risiko (mod. nach [1]). NE = nicht erreicht.

nicht erreicht. Bezüglich der Zeit bis zum kastrationsresistenten Stadium wurde ein noch deutlicherer Vorteil für alle Patientengruppen mit einer Hazard Ratio zwischen 0,21 und 0,41 gesehen (Abb. 1).

### Optionen für die Erstlinientherapie mit PARP-Inhibitor-Monotherapie

Das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom (mCRPC) bleibt trotz vieler Fortschritte in der Behandlung eine aggressive Erkrankung, die neuer Therapieoptionen bedarf. PARP-Inhibitoren haben sich bei Patienten mit Defekten in den Reparatur-Genen etabliert.

In der 2:1-randomisierten Phase-III-Studie TRITON3 wurde die Monotherapie mit Rucaparib gegenüber der Wahl des Behandlers bei insgesamt 405 Erstlinien-Chemotherapie-naiven mCRPC-Patienten mit *BRCA*- oder *ATM*-Alteration untersucht [2]. Zu den Einschlusskriterien gehörte die Therapie mit einem AR-Inhibitor der zweiten Generation in irgendeiner vorangegangenen Therapielinie. Primärer Studienendpunkt war das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS). Der Wechsel vom Kontrollarm in den Rucaparib-Arm nach Tumprogress war erlaubt und wurde von 75% der Patienten mit progredienten Tumoren wahrgenommen.

Die TRITON3-Studie erreichte ihren primären Endpunkt. Das rPFS betrug im Median 10,2 versus 6,4 Monate (HR=0,61; 95% KI 0,47-0,80;  $p=0,0003$ ) für die ITT-Population sowie 11,2 versus 6,4 Monate (HR=0,50; 95% KI 0,36-0,69;  $p<0,0001$ ) für die *BRCA*-metastasierte Subgruppe (*BRCAm*). Die Aufschlüsselung der Kontrolltherapien zeigte die Überlegenheit von Rucaparib sowohl gegenüber Docetaxel (ITT: HR=0,64; 95% KI 0,46-0,88; *BRCAm*: HR=0,53; 95% KI 0,37-0,77) als auch den Zweitgenerations-AR-Inhibitoren (ITT: HR=0,47; 95% KI 0,34-0,66; *BRCAm*: HR=0,38; 95% KI 0,25-0,58). Bezüglich des OS wurde weder für die ITT-Population

(HR=0,94; 95% KI 0,72-1,23) noch für die *BRCAm*-Population (HR=0,81; 95% KI 0,58-1,12) die Signifikanzgrenze für eine Überlegenheit von Rucaparib erreicht. Im Median lebten die Patienten 23,6 versus 20,9 Monate (ITT) bzw. 24,3 versus 20,8 Monate (*BRCAm*).

### Kombinierte PARP-Inhibierung mit Niraparib und Abirateron

Die Kombination von Androgenrezeptor (AR)-gerichteten Substanzen mit PARP-Inhibitoren ist eine Strategie, von der Patienten mit oder ohne HRR-Mutationen profitieren können, wie beim ASCO GU gezeigt wurde [3, 4].

Das Studiendesign der placebokontrollierten, randomisierten MAGNITUDE-Studie sah eine Erstlinienbehandlung mit Niraparib plus Abirateron bei HRR-Gen-alterierten mCRPC-Patienten vor, inklusive Patienten, die im nicht-metastasierten kastrationsresistenten oder im metastasierten hormonsensitiven Stadium eine Chemotherapie oder eine AR-gerichtete Therapie erhalten hatten. Patienten mit  $\leq 4$  Monaten Abirateronacetat plus Prednisolon im Erstliniensetting der metastasierten kastrationsresistenten Erkrankung konnten ebenfalls eingeschlossen werden. Insgesamt wurden 212 Patienten mit Niraparib plus Abirateron und 211 Patienten mit Placebo plus Abirateron behandelt. 53% der Patienten in beiden Studienarmen wiesen eine *BRCA1/2*-Mutation auf. Zurzeit der beim ASCO GU präsentierten zweiten Zwischenanalyse, mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 26,8 Monaten, waren 34,9% versus 27,0% der Patienten weiterhin unter Studienmedikation. Die mediane Therapiedauer betrug 17,9 versus 15,2 Monate. Es wurden die aktualisierten Ergebnisse zur Subgruppe der Patienten mit *BRCA*-mutierten Tumoren gezeigt [3].

Die zusätzliche Gabe von Niraparib verbesserte das rPFS (primärer Endpunkt) signifikant (HR=0,55; 95% KI

0,39-0,78;  $p=0,0007$ ). Im Median lebten die Patienten 19,5 Monate unter Niraparib plus Abirateron versus 10,9 Monate unter Placebo plus Abirateron ohne Krankheitsprogress. Die Zeit bis zu einem symptomatischen Progress betrug median 23,6 Monate im Placebo-Arm, während der Median im Niraparib-Arm noch nicht erreicht war (HR=0,54; 95% KI 0,35-0,85;  $p=0,0071$ ). Die Zeit bis zum Beginn einer Chemotherapie wurde durch die Niraparib-Gabe verzögert (HR=0,56; 95% KI 0,35-0,90;  $p=0,0152$ ) und bezüglich des OS zeigte sich ein Trend für einen Vorteil durch Niraparib (HR=0,88; 95% KI 0,58-1,34;  $p=0,5505$ ). Es wurden mit der um 8 Monate verlängerten Nachbeobachtungszeit keine neuen Sicherheitssignale seit der Primäranalyse beobachtet. Die Ergebnisse der MAGNITUDE-Studie sprechen für die genomische Testung bei Patienten mit mCRPC und für die Anwendung von Niraparib plus Abirateronacetat/Prednisolon bei HRR-Gen-alterierten Tumoren, insbesondere *BRCA*-Mutationen, schlossen die Autoren.

### **Talazoparib plus Enzalutamid auch ohne HRR-Alteration wirksam**

Die Kombination von AR- und PARP-Inhibitoren könnte die Wirksamkeit der PARP-Inhibitoren auch auf Patienten ohne HRR-Genalterationen ausweiten, so die Rationale für die TALAPRO-2-Studie. Beim ASCO GU 2023 wurden erste Ergebnisse präsentiert [4]. In der placebokontrollierten Phase-III-Studie erhielten 805 mCRPC-Patienten in der ersten Therapielinie randomisiert Enzalutamid mit versus ohne den PARP-Inhibitor Talazoparib. Die Patienten waren median 71 Jahre alt und ein Viertel der Patienten hatte bereits eine Behandlung mit Docetaxel (21-24%) oder Abirateron (5-6%) erhalten. 85-87% der Patienten zeigte bei Studienbeginn ossäre Metastasen und bei 37-41% der Patienten

waren die Lymphknoten involviert. 21% der Patienten hatten einen defizienten HRR-Status. Bei den restlichen war der HRR-Status nicht defizient oder nicht bekannt.

Die TALAPRO-2-Studie erreichte ihren primären Endpunkt, eine signifikante rPFS-Verlängerung. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 25 Monaten war der Median im Talazoparib plus Enzalutamid-Arm noch nicht erreicht und betrug 21,9 Monate unter Placebo plus Enzalutamid. Das Risiko für einen Progress oder Tod war um 37% reduziert (HR=0,63; 95% KI 0,51-0,78;  $p<0,001$ ). Der rPFS-Vorteil wurde für alle präspezifizierten Subgruppen beobachtet, darunter die Subgruppe der Patienten mit HRR-defizienten Tumoren (HR=0,46; 95% KI 0,30-0,70) und mit nicht defizientem oder nicht bekanntem HRR-Status (HR=0,70; 95% KI 0,54-0,89). Das Ergebnis für die insgesamt 412 Patienten mit nicht defizientem HRR-Status zeigte eine Reduktion des Progressionsrisikos um 34% (HR=0,66; 95% KI 0,49-0,91).

Ein OS-Unterschied wurde mit einer Datenreife von 31% für die ITT-Population bisher nicht gesehen. Weitere wichtige sekundäre Endpunkte, wie die Zeit bis zum PSA-Progress (HR=0,72; 95% KI 0,58-0,89;  $p=0,002$ ), die Zeit bis zur zytotoxischen Chemotherapie (HR=0,49; 95% KI 0,38-0,65;  $p<0,001$ ) und die Länge des PFS inklusive der nachfolgenden Therapie (PFS2) (HR=0,77; 95% KI 0,61-0,98;  $p=0,04$ ) waren im Talazoparib-Arm signifikant gegenüber dem Placebo-Arm verbessert. Die Ansprechrates (ORR) lag bei 61,7% versus 43,9%, mit Komplettremissionen (CR) bei 37,5% versus 18,2% der Patienten. Eine progrediente Erkrankung als bestes Ansprechen zeigten nur 5,8% der Patienten im Talazoparib-Arm versus 22,7% im Kontrollarm.

Bezüglich des Sicherheitsprofils wurden häufiger Grad 3-4-Nebenwirkungen unter der Kombination von Talazoparib plus Enzalutamid im

Vergleich zum alleinigen Enzalutamid beobachtet (71,9% vs. 40,6%). Es kam häufiger zu Dosisunterbrechungen (75,4% vs. 23,4%) und Dosisreduktionen (56,0% vs. 7,2%), aber kaum häufiger zum Therapieabbruch von Talazoparib gegenüber Placebo (19,1% vs. 12,2%). An Nebenwirkungen von besonderem Interesse bezüglich Talazoparib wurden bei einem Patienten ein myelodysplastisches Myelom (MDS) sowie bei einem Patienten eine akute myeloische Leukämie (AML) berichtet. Lungenembolien traten bei 2,5% der Patienten im Talazoparib-Arm und bei 0,7% der Patienten im Placebo-Arm auf. Die häufigsten therapieassoziierten Nebenwirkungen, die zur Dosisreduktion von Talazoparib führten, waren Anämie (43,2%), Neutropenie (15,1%) und Thrombozytopenie (5,5%). Zu bemerken ist in diesem Zusammenhang, dass 49,0% der Patienten bereits zu Therapiebeginn eine Anämie von Grad 1-2 aufwiesen und die mediane Dosisintensität >80% betrug. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität blieb im Talazoparib-Arm im Vergleich zum Kontrollarm länger erhalten (median 30,8 vs. 25,0 Monate) (HR=0,78; 95% KI 0,62-0,99;  $p=0,04$ ). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Kombination von Talazoparib plus Enzalutamid eine Erstlinientherapie für mCRPC-Patienten unabhängig vom HRR-Genalterationsstatus sei.

## **Urothelkarzinom**

### **Erhalt der Harnblase durch aktive Beobachtung selektierter Patienten**

Zystektomie und trimodale Therapie sind assoziiert mit Morbidität und Verschlechterung der Lebensqualität. Da 30-40% der Patienten eine komplette Remission nach neoadjuvanter Chemotherapie zeigen, ging die RETAIN-Studie der Frage nach, ob eine Selektion der Patienten, die keine Zystektomie oder

Chemoradiotherapie benötigen, möglich ist [5].

Vor und nach drei Zyklen AMVAC (akzeleriertes Methotrexat, Vinblastin, Adriamycin und Cisplatin) wurde eine transurethrale Resektion von Blasenmorgewebe (TURBT) durchgeführt. Entsprechend der Remissionstiefe wurden Patienten ohne Tumorrest (T0) sowie Mutationen in *ATM*, *RB1*, *FANCC* und/oder *ERCC2* aktiv überwacht oder, bei Tumorrest, eine intravesikale Therapie, eine Chemo-Radiotherapie oder die Zystektomie je nach Tumorstadium und Absprache zwischen Behandler und Patient durchgeführt. Primärer Endpunkt war das metastasenfrie Überleben (MFS) nach 2 Jahren. Die Studie würde als positiv bewertet, wenn der untere Wert des 95%igen Konfidenzintervalls >0,64 wäre, so die statistische Vorgabe.

Von 102 Patienten begannen 78 die Therapie (Sicherheitspopulation) und 70 Patienten konnten in der ITT-Population bezüglich der Wirksamkeit ausgewertet werden. Von letzteren waren 37 mutationsnegativ und 33 mutationspositiv. 79% der Patienten waren bei Studienbeginn im klinischen Stadium cT2 und 21% in cT3. 10% der Patienten erhielten 2 und 90% 3 Zyklen AMVAC. Ein Patient verstarb

aufgrund von Nebenwirkungen und 18% der Patienten zeigten Grad 3/4-Nebenwirkungen.

2 von 37 mutationsnegativen Patienten erhielten die aktive Beobachtung, 26 wurden zystektomiert, 6 erhielten eine Chemoradiotherapie und 3 BCG. Von 33 mutationspositiven Patienten konnten 26 beobachtet werden, 3 von ihnen wurden zystektomiert und 4 Patienten erhielten BCG. Die 24-Monats-MFS-Rate betrug für die ITT-Population 72,8% mit einem unteren Konfidenzintervall von 0,63, womit die Nullhypothese nicht bestätigt wurde. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 41 Monaten waren 46 Patienten (66%) metastasenfrie. Es wurde kein Unterschied bezüglich des 24-Monats-MFS im Vergleich von Patienten mit oder ohne aktive Beobachtung gesehen ( $p=0,81$ ). Das Auftreten von Metastasen zu jedem Zeitpunkt war ebenfalls nicht unterschiedlich ( $p=0,61$ ). Eine Assoziation zwischen vorhandener *ERCC2*-Mutation und MFS oder Krankheitsrückfall konnte statistisch nicht bestätigt werden ( $p=0,1$ ). Insgesamt überlebten 84,3% der Patienten zwei Jahre, 88,5% der Patienten unter aktiver Beobachtung und 81,8% der Patienten unter definitiver Therapie ( $p=0,25$ ).

Die meisten der Patienten mit Krankheitsprogress unter aktiver Beobachtung konnten eine Therapie erhalten: Von diesen 18 Patienten wurden 8 zystektomiert und 2 erhielten eine Chemoradiotherapie. 12 Patienten (46%) waren zum Zeitpunkt der Auswertung metastasenfrie und lebten mit einer intakten, nicht bestrahlten Harnblase. Die 2-Jahres-MFS- und -OS-Raten waren in der RETAIN-Studie konsistent mit Studienergebnissen bei vergleichbaren Patientenkollektiven und Behandlungen, allerdings konnte die Anzahl an Zystektomien in der RETAIN-Studie nahezu halbiert werden.

### Langzeitergebnisse bestätigen Nivolumab als adjuvanten Standard

Nivolumab ist eine Standardtherapie für Patienten mit Hochrisiko muskelinvasivem Urothelkarzinom und PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  nach radikaler Resektion. Die Zulassung wurde auf Basis der Ergebnisse der Phase-III-Studie CheckMate 274 mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 20,9 Monaten erteilt. Beim ASCO GU wurden nun aktualisierte Daten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 36,1 Monaten präsentiert [6].

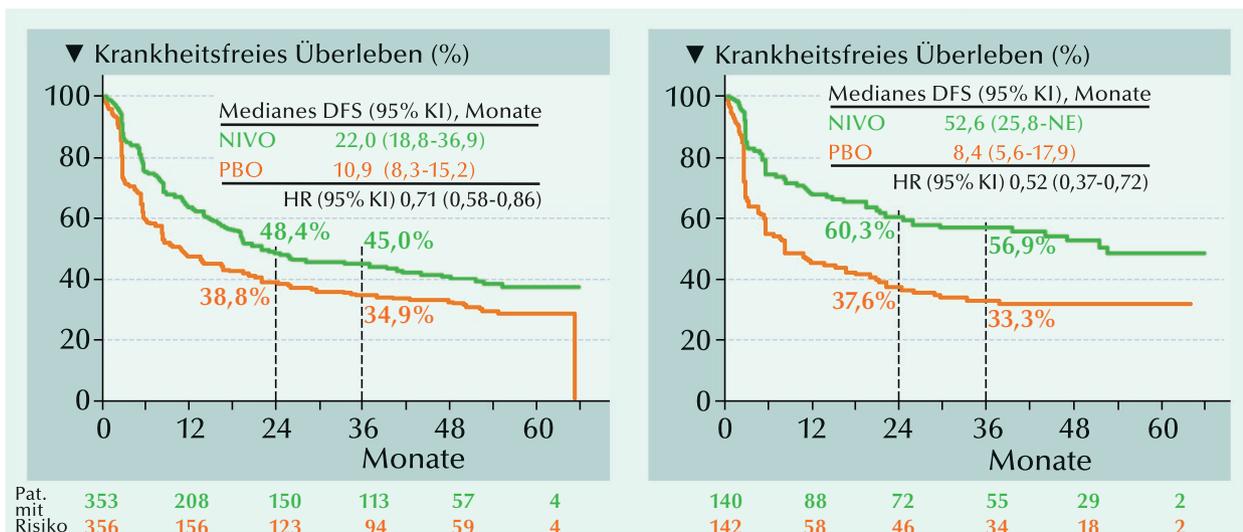


Abb. 2: Krankheitsfreies Überleben (DFS) unter adjuvanter Gabe von Nivolumab versus Placebo (mod. nach [6]). NE = nicht erreicht.

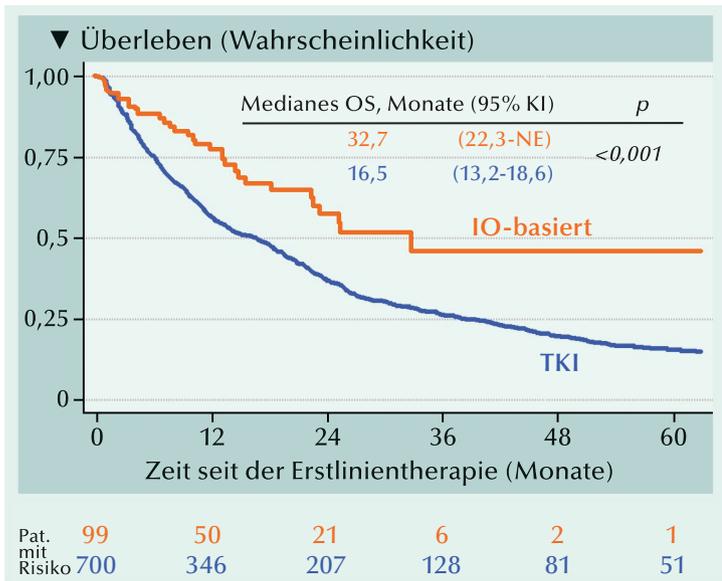


Abb. 3: Gesamtüberleben (OS) von RCC-Patienten mit Hirnmetastasen unter IO-basierter versus TKI-Monotherapie (mod. nach [9])

In der Phase-III-Studie CheckMate 274 erhielten 709 Patienten randomisiert Nivolumab oder Placebo als adjuvante Therapie für die Dauer von bis zu einem Jahr. Die Studie erreichte ihren Endpunkt, eine Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) sowohl für die gesamte Studienpopulation als auch für die PD-L1-positive Population ( $n=282$ ). Im Placebo-Arm betrug das mediane DFS 10,9 Monate für die ITT-Population sowie 8,4 Monate für die PD-L1-positive Population. Im Nivolumab-Arm lag das mediane DFS bei 22,0 bzw. 52,6 Monaten (Abb. 2). Das Risiko für einen Krankheitsprogress wurde durch die adjuvante Nivolumab-Behandlung innerhalb der ITT-Population um 29% ( $HR=0,71$ ; 95% KI 0,58-0,86) und innerhalb der PD-L1-positiven Population um 48% ( $HR=0,52$ ; 95% KI 0,37-0,72) reduziert. Aus den Subgruppenanalysen ergaben sich Hinweise darauf, dass Männer möglicherweise besser als Frauen ( $HR=0,69$  vs. 0,79) und Patienten mit besser als ohne vorangegangene neoadjuvante Cisplatintherapie ( $HR=0,54$  vs. 0,91) profitieren.

Wichtige sekundäre Endpunkte, wie das Fernmetastasen-freie Überleben

(DMFS) und das progressionsfreie Überleben unter Berücksichtigung der ersten nachfolgenden Therapie (PFS2) waren für beide ausgewerteten Populationen vorteilhafter im Nivolumab-Arm. Im Vergleich der Wirksamkeitseindpunkte über den Verlauf der Auswertungszeiträume erwies sich der Vorteil durch Nivolumab als konsistent. Es wurden keine neuen Sicherheits-signale identifiziert.

Zusammengefasst untermauern die Ergebnisse die adjuvante Gabe von Nivolumab als Standard für Hochrisiko-Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom nach radikaler Resektion.

#### Finale OS-Ergebnisse für die Erstlinientherapie mit Atezolizumab plus Chemotherapie

Die Therapie mit Platin-basierter Chemotherapie und Immuncheckpoint-Inhibitoren ist für viele Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom eine Erstlinienoption. Mit der placebokontrollierten Phase-III-Studie IMvigor130 konnte bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS) ein signifikanter Vorteil für die Kombination von Atezolizumab plus Platinderivat und Gemcitabin versus alleinige Chemotherapie gezeigt werden. Beim ASCO GU wurden nun die finalen OS-Ergebnisse präsentiert [7].

Der bereits in Zwischenanalysen gezeigte Trend zu einem verlängerten OS bei zusätzlicher Atezolizumab-Gabe wurde mit median 13,4 Monaten Nachbeobachtungszeit bestätigt. Das mediane OS betrug 16,1 versus 13,4 Monate ( $HR=0,85$ ; 95% KI 0,73-1,00;  $p=0,023$ ). Nach 24 Monaten lebten 38% versus 32%, nach

36 Monaten 26% versus 22% der Patienten. Die Wahl des Platinderivats könnte laut Subgruppenanalysen einen Unterschied machen: Bei Kombination mit Cisplatin lebten die Patienten im Verum-Arm median 21,5 Monate, mit Carboplatin median 14,3 Monate. Bezüglich der PD-L1-Expression in der Subgruppe der Cisplatin-therapierten Patienten wurde eine bessere Prognose bei höherer PD-L1-Expression (medianes OS 60,2 vs. 27,9 Monate) verglichen mit schwacher oder fehlender PD-L1-Expression (medianes OS 19,5 vs. 12,7 Monate) beobachtet. Im Vergleich der beiden Studienarme war die Hazard Ratio allerdings ähnlich (0,75 bzw. 0,74). Für Carboplatin wurde kein Unterschied zwischen den Studienarmen bei niedriger oder keiner PD-L1-Expression (medianes OS: 13,9 vs. 13,4 Monate;  $HR=0,93$ ) und für Patienten mit höherer PD-L1-Expression ein nur tendenziell längeres Überleben im Atezolizumab-Arm (medianes OS: 16,0 vs. 14,0 Monate;  $HR=0,78$ ) gesehen. Ein Ansprechen zeigten 48,1% der Patienten im Atezolizumab-Arm versus 44,8% im Placebo-Arm. Das Sicherheitsprofil der Kombinationen entsprach dem Nebenwirkungsprofil der einzelnen Substanzen.

#### Nierenzellkarzinom

##### Gesamtüberlebensvorteil für TKI-IO-Kombination mit Langzeitdaten bestätigt

In der randomisierten, offenen Phase-III-Studie CheckMate 9ER-Studie wurden insgesamt 651 Patienten mit unbehandeltem klarzelligem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom (NZK) bis zum Tumorprogress oder nicht akzeptabler Toxizität behandelt, davon 146 mit niedrigem, 376 mit mittlerem sowie 129 Patienten mit hohem Rezidivrisiko. Bei einem Viertel der Patienten wurde eine PD-L1-Ex-

pression  $\geq 1\%$  nachgewiesen. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 44 Monaten (minimal 36,5 Monaten) bestätigten die nun reiferen OS-Daten einen anhaltenden OS-Vorteil durch die Kombinationstherapie [8].

Mit der längeren Nachbeobachtungszeit zeigte sich bezüglich des primären Endpunkts (PFS) weiterhin eine 42%ige Reduktion des Progressionsrisikos (HR=0,58; 95% KI 0,48-0,71). Innerhalb der Gruppe mit mittlerem oder hohem Risiko betrug die Risikoreduktion für einen Krankheitsprogress 45% (HR=0,55; 95% KI 0,45-0,69) und in der Gruppe mit niedrigem Risiko 25% (HR=0,75; 95% KI 0,50-1,13). Nach 36 Monaten lebten 20,5% versus 10,0% der Gruppe mit mittlerem/hohem Risiko und 25,4% versus 16,1% der Niedrigrisikopatienten progressionsfrei.

Die 3-Jahres-Analyse der OS-Ergebnisse zeigte für die ITT-Population eine signifikante Reduktion des Risikos zu Versterben um 30% (HR=0,70; 95% KI 0,56-0,87), mit medianen Überlebenszeiten von 49,5 versus 35,5 Monaten und 36-Monats-OS-Raten von 58,7% versus 49,5%. Bezüglich der Risikogruppen bestätigte sich der signifikante OS-Vorteil für Patienten mit mittlerem und hohem Risiko (HR=0,65; 95% KI 0,51-0,83), nicht aber für die Niedrigrisikogruppe (HR=1,07; 95% KI 0,63-1,79). Auch in Bezug auf die Ansprechraten war die Kombinationstherapie mit Nivolumab plus Cabozantinib der Sunitinib-Therapie überlegen (55,7 vs. 28,4%). Ein komplettes Ansprechen wurde bei 12,4 versus 5,2% der Patienten der ITT-Population beobachtet. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 2,8 versus 4,2 Monate und die mediane Dauer des Ansprechens 23,1 versus 15,2 Monate. Aufgegliedert in die Risikogruppen war die Ansprechrate für alle Risikogruppen mit 37,7% versus 10,3% (hohes Risiko), 57,4% versus 28,7% (mittleres Risiko) und 66,2% versus 44,4% (niedriges Risiko) höher

unter Nivolumab plus Cabozantinib verglichen mit Sunitinib.

### Multidisziplinärer Ansatz bei NZK-Patienten mit Hirnmetastasen

Da Patienten mit Hirnmetastasen häufig bei klinischen Studien ausgeschlossen werden, gingen Mitglieder des International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) der Frage nach, wie hoch die Inzidenz der Hirnmetastasen bei NZK-Patienten zu Beginn der Erstlinientherapie ist, welche Faktoren prognostisch für den Therapieerfolg und den Krankheitsverlauf sind und welche Therapien derzeit bevorzugt angewendet werden [9].

Von den auswertbaren 10.224 Patienten des Registers, die seit 2004 aufgenommen wurden, wiesen 803 Patienten (7,9%) Hirnmetastasen auf. Sowohl unter immunonkologischer (IO) Therapie als auch unter Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) war das OS mit median 32,7 versus 47,2 Monaten ( $p=0,090$ ) bzw. 16,5 versus 27,7 Monaten ( $p<0,001$ ) bei vorhandenen versus nicht vorhandenen Hirnmetastasen verkürzt. In der Kohorte der Patienten mit Hirnmetastasierung erhielten 99 Patienten eine IO-basierte Kombination, davon 81% Nivolumab plus Ipilimumab. 704 Patienten wurden mit einer TKI-Monotherapie behandelt, davon 76% mit Sunitinib. Ein Ansprechen auf die Erstlinientherapie wurde bei 41% der Patienten unter IO-basierter Therapie versus 31% unter TKI-Monotherapie gesehen, eine komplette Remission erreichten 7% versus 1% der Patienten. Das OS unter IO-basierter Therapie war mit median 32,7 Monaten signifikant länger verglichen mit der TKI-Monotherapie und einem medianen OS von 16,5 Monaten ( $p<0,001$ ) (Abb. 3). In einer multivariaten Analyse wurde neben der Art der Erstlinientherapie (IO vs. TKI) (HR=0,36; 95% KI 0,21-0,61;

$p<0,001$ ) auch die IMDC-Risikokategorie (HR=0,43; 95% KI 0,33-0,56;  $p<0,001$ ) sowie die Durchführung einer stereotaktischen Operation (HR=0,59; 95% KI 0,44-0,79;  $p<0,001$ ) oder der Neurochirurgie (HR=0,60; 95% KI 0,45-0,81;  $p<0,001$ ) als prognostische Faktoren identifiziert. Bezüglich der chirurgischen und radiologischen Eingriffe wurden mit der stereotaktischen Operation und der Neurochirurgie längere OS-Ergebnisse verglichen mit der Ganzhirnbestrahlung oder keinem Eingriff erreicht (median 23,4 vs. 7,5 vs. 10,5 Monate). Die Therapie von Hirnmetastasen benötige einen multidisziplinären Ansatz, schlussfolgerten die Autoren. ◀

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerburg

Quelle: Genitourinary Cancers Symposium (ASCO GU), 16.-18. Februar 2023, San Francisco und virtuell

#### Referenzen:

- [1] Hussain MH, et al. Efficacy and safety of darolutamide in combination with androgen-deprivation therapy and docetaxel by disease volume and disease risk in phase 3 ARASENS study. ASCO GU 2023, Abstr. #15
- [2] Bryce AH, et al. Rucaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer: TRITON3 interim overall survival and efficacy of rucaparib vs docetaxel or second-generation androgen pathway inhibitor therapy. ASCO GU 2023, Abstr. #18
- [3] Efstathiou E, et al. Niraparib with abiraterone and prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair (HRR) gene alterations: Second interim analysis of MAGNITUDE. ASCO GU 2023, Abstr. #170
- [4] Agarwal N, et al. TALAPRO-2: Phase 3 study of talazoparib + enzalutamide versus placebo + enzalutamide as first-line treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. ASCO GU 2023, Abstr. #LBA17
- [5] Geynisman DM, et al. A phase II trial of risk-enabled therapy after initiating neoadjuvant chemotherapy for bladder cancer (RETAIN). ASCO GU 2023, Abstr. #438
- [6] Galsky MD, et al. Extended follow-up results from the CheckMate 274 trial. ASCO GU 2023, Abstr. #LBA443
- [7] Grande E, et al. Atezolizumab + platinum/gemcitabine vs placebo + platinum/gemcitabine for first-line treatment of locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: Final OS from the randomized phase 3 IMvigor130 study. ASCO GU 2023, Abstr. #LBA440
- [8] Burotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib vs sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: 3-year follow-up from the phase 3 CheckMate 9ER trial. ASCO GU 2023, Abstr. #603
- [9] Takemura K, et al. Outcomes of patients with brain metastases from renal cell carcinoma treated with first-line therapies: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC). ASCO GU 2023, Abstr. #600

## Erstlinien-Erhaltungstherapie beim fortgeschrittenen Urothelkarzinom

**D**ie Erstlinien(1L)-Erhaltungstherapie mit Avelumab (Bavencio®) ist bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Urothelkarzinom, deren Krankheit sich unter einer Cisplatin- oder Carboplatin-haltigen Therapie nicht verschlechterte, in den internationalen Leitlinien zum Behandlungsstandard geworden, basierend auf Evidenz der Stufe 1.

Grundlage für die Zulassung von Avelumab vor zwei Jahren war die Phase-III-Studie JAVELIN Bladder 100: Die Patienten erhielten entweder Avelumab 10 mg/kg Körpergewicht i.v. alle 2 Wochen (n=350) plus bestmögliche supportive Behandlung (BSC) oder BSC allein (n=350). Das mediane Gesamtüberleben (mOS) in der Gruppe Avelumab + BSC lag bei 22,1 Monaten, vs. BSC allein 14,1 Monate.

### Langzeitdaten

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von mindestens 38 Monaten zeigten Patienten,

die nach platinbasierter Chemotherapie progressionsfrei waren und als Erstlinien-Erhaltungstherapie Avelumab plus beste BSC erhielten, ein längeres medianes Gesamtüberleben (OS) von 29,7 Monaten als unter alleiniger BSC von 20,5 Monaten. „Aufgrund der überzeugenden Daten zum Gesamtüberleben ist die Avelumab Erstlinien-Erhaltungstherapie beim lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Urothelkarzinom der etablierte Behandlungsstandard“, sagte Prof. Dr. Maria De Santis, Berlin.

### Real-World-Daten

Wirksamkeit und Sicherheit von Avelumab in der Erstlinien (1L)-Erhaltungstherapie wird seit 13.7.2021 in Frankreich in der Real-World-Studie AVENANCE geprüft. Sie bestätigt die Ergebnisse der JAVELIN Bladder 100 in der klinischen Praxis. Eine erste Analyse vom Dezember 2022 bei 593 Patienten ergab:

- Die 12-Monats-OS-Rate betrug 65,4%, das mediane OS lag bei 20,7 Monaten.

- Das mediane PFS seit Behandlungsbeginn mit Avelumab betrug 5,7 Monate.
- Das Sicherheitsprofil der Avelumab-Monotherapie war mit dem aus der anderen Studie vergleichbar, neue Sicherheitssignale wurden nicht identifiziert.
- Nebenwirkungen traten bei 13,2% der Patienten auf.

Sowohl die Langzeit- als auch Real-World-Daten untermauern die Bedeutung der Erstlinien-Erhaltungstherapie beim lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Urothelkarzinom „Diese Ergebnisse stützen die Empfehlung von Avelumab in der 1L-Erhaltungstherapie als Standard in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem UC, die unter einer platinhaltigen 1L-Chemotherapie kein Fortschreiten der Krankheit gezeigt hatten“, lautete das Fazit von Prof. Maria de Santis. ◀

Helga Vollmer, M. A.

Quelle: Virt. Meet-the-Expert: „2 Jahre Avelumab beim fortgeschrittenen bzw. metastasierten Urothelkarzinom: das Merck-Pfizer-Allianz Update“ am 3. März 2023.

## Ultraschall schaltet Krebsmedikament scharf

**P**latinkomplexe gehören zu den am häufigsten eingesetzten Medikamenten gegen Krebserkrankungen. Sie sind erfolgreich, haben aber schwere Nebenwirkungen. An der Ruhr-Universität Bochum wurde ein Wirkstoffkomplex entwickelt, der sich in Tumorgewebe anreichert und erst dort durch Ultraschallwellen scharfgeschaltet wird. Seine zellschädigende Wirkung entfaltet sich dadurch nur dort, wo sie auch erwünscht ist. Die Therapiemethode mit Ultraschallaktivierung dringt mehrere Zentimeter tief in den Körper ein. Dies könnte die nebenwirkungsarme Behandlung auch für große und tiefliegende Tumoren ermöglichen.

Um diese Einschränkungen zu überwinden, wurden in den vergangenen Jahrzehnten große Forschungsanstrengungen in die Entwicklung von sogenannten Platin(IV)-Komplex-Prodrugs investiert. Diese Medikamentenvorstufen sind stabil und inaktiv und im gesunden Gewebe sollen

sie das auch bleiben. Im Krebsgewebe jedoch sollen sie schnell in die therapeutisch aktiven Platin(II)-Komplexe umgewandelt werden.

Für die Reduktion des Metallkomplexes wird Energie benötigt. Bisherige Studien berichteten über eine Aktivierung mit ultraviolett, blauem oder rotem Licht. Weil das Licht aber nur weniger als einen Zentimeter tief in den Körper eindringen kann, werden viele Tumoren nicht erreicht. Um diese Einschränkung zu überwinden, wurde erstmals Platin(IV)-Komplex-Prodrugs mit Sonosensibilisatoren kombiniert, die mit Ultraschallbestrahlung selektiv aktiviert werden können.

Um einen therapeutisch wirksamen Komplex zu entwickeln, haben die Forschenden die Platin(IV)-Komplex-Prodrugs und die Sonosensibilisatoren zusammen in Hämoglobin zu Nanopartikeln verkapselt. Nach Injektion in die Blutbahn konnten sich die Nanopartikel selektiv in einem Darmtumor der Maus anreichern und damit eine ziel-

gerichtete Behandlung unterstützen. Nach der Bestrahlung mit Ultraschall wurde das Platin(IV)-Prodrug an der Tumorstelle aktiviert, was zur Freisetzung des zellgiftigen Cisplatin und zur fast vollständigen Ausrottung des Tumors führte.

Diese Ergebnisse könnten den Weg für die Entwicklung neuartiger Techniken und Wirkstoffe für die Behandlung sehr großer oder tiefsitzender Tumore ebnen. Ultraschall kann um mehr als eine Größenordnung tiefer in das Gewebe eindringen als Nahinfrarotlicht. Darüber hinaus werden Ultraschallbehandlungen im Allgemeinen als wenig invasiv und einfach in der Anwendung angesehen. Ein weiterer Vorteil ist, dass Kliniken in der Regel bereits mit den erforderlichen Geräten ausgestattet sind. Bei diesen Arbeiten handelt es sich noch um Grundlagenforschung. Ob und wann darauf basierende Therapien in der klinischen Praxis angeboten werden können, ist noch nicht abzusehen. ◀

Quelle: Ruhr-Universität Bochum

## mHSPC

### Neue Dreifach-Therapie mit signifikantem Mehrfach-Benefit

Für das metastasierte hormonsensitive Prostatakarzinom (mHSPC) wurde im Februar 2023 eine neue Therapieoption zugelassen. Dabei handelt es sich um die Triple-Therapie ADT plus Docetaxel plus Darolutamid. Wie Experten auf einer von Bayer veranstalteten Launch-Presskonferenz darlegten, können mit diesem Regime gerade auch Patienten mit High-Volume- und High-Risk-mHSPC von einem signifikant längeren Gesamtüberleben (OS) und Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung bei Gewährleistung einer guten Lebensqualität profitieren.

Der Therapiestandard des mHSPC hat sich im letzten Jahrzehnt von der Androgendeprivationstherapie (ADT) hin zu verschiedenen Kombinationen entwickelt, erinnerte Prof. Dr. med. Martin Bögemann, Münster. Dies implizierte zunächst die Hinzugabe einer Chemotherapie (CT) mit Docetaxel, sodann wurden zusätzlich Androgenrezeptor-Inhibitoren (ARI) eingesetzt.

#### Signifikant verlängertes Gesamtüberleben

Hatte sich der ARI Darolutamid bereits beim Hochrisiko-nmCRPC als gut wirksame, lebensverlängernde und lebensqualitätserhaltende Therapie bewiesen, so wurde Darolutamid in der ARASENS-Studie in Kombination mit 6 Zyklen Docetaxel (Doce) und einem ADT gegen Doce/ADT alleine an insgesamt 1.306 Patienten getestet, wie Bögemann referierte.

Der primäre Endpunkt dieser Studie war das OS, welches unter Darolutamid plus ADT und Docetaxel im Vergleich zu ADT plus Docetaxel mit einem um 32,5 % reduzierten Sterberisiko signifikant verlängert war. Dieser Vorteil war in allen vordefinierten Subgruppen konsistent und zeigte sich unabhängig vom Zeitpunkt der Metastasierung (de novo oder wiederkehrend), dem Ausmaß der Metastasierung (high oder low volume) und der Risikogruppe (high oder low risk) gleichermaßen, unterstreicht er [1,2].

Auch klinisch relevante sekundäre Endpunkte wie die Zeit bis zur Kastrationsresistenz verbesserten sich unter der Dreier-Kombination. „So konnte dieses Risiko signifikant um 64% reduziert werden, was für die Patienten sehr bedeutsam ist, weil die Progression zum mCRPC eine Verschlechterung der Prognose bedeutet und eine Verzögerung der Progression einen Zeitgewinn bis zur nächsten Therapielinie darstellt“, sagte Bögemann. Zudem wächst die Symptomatik mit solcher Krankheitsprogression in Form von zunehmenden Schmerzen und weiteren Beeinträchtigungen der Lebensqualität.

Insbesondere betont der Uroonkologe die gute Verträglichkeit der Triple-Medikation. So führte die additive Gabe von Darolutamid nicht zu einer nennenswerten Zunahme der Nebenwirkungen und beeinflusste „nicht die Fähigkeit der Patienten, die gesamten 6 Zyklen Docetaxel zu absolvieren.“ Wichtig bei dem meist älteren Klientel (mit häufiger Polymedikation) ist außerdem das geringe Potenzial für klinisch relevante Interaktionen.

#### Effektivere Therapie hemmt Progression längere Zeit

Die niedergelassene Urologin mit hoher Expertise in Hinsicht auf die Behandlung von Prostatakarzinomen Dr. med. Eva Hellmis, Duisburg, bespricht ausführlich mit ihren Patienten und deren Angehörigen die Möglichkeiten der Therapie auch beim mHSPC. Sie weiß wie wichtig diesen Menschen neben dem Lebenszeitgewinn ebenso die Reduktion von Schmerz und Erschöpfung für ihre Lebensqualität ist. Daher begrüßt sie die Erweiterung der therapeutischen Optionen mit der Triple-Behandlung außerordentlich.

„Ich kann nunmehr dem Patienten zahlreiche Möglichkeiten anbieten, welche sich nach der jeweiligen individuellen Situation des Einzelnen richtet.“ Aber gerade bei den Patienten mit bereits höherer Krankheitslast (high volume, high risk) war zuvor bei einer lediglich dualen Therapie oftmals eine rasche weitere Progression

zu beobachten. „Und da habe ich jetzt mit der neuen Option“, berichtet sie, „ein wesentlich besseres Gefühl, dass das Vorschreiten über einen längeren Zeitraum gebremst wird.“

Auch dem Patienten mit Vorbehalten gegenüber einer CT erklärt sie, dass diese nach sechs Zyklen vorbei ist und deren Nebenwirkungen reversibel sind. „Aber dann werden die ADT und das hocheffektive Darolutamid weitergeführt, und damit die Chance einer stabilen Erkrankung wesentlich erhöht.“

Die positiven Effekte der neuen Option illustrierte sie anhand eigener Erfahrungen. So erhielt 2017 ein 67-jähriger Patient mit Gleason-Score von 8 und einem Tumorstadium cT2b cNx pM1, im Rahmen des Studienprogramms die neue Kombination. Das PSA-Ansprechen war schnell, so dass wenige Wochen nach Start von Darolutamid der Wert auf 0,09 ng/mL sank und ab Anfang 2018 unterhalb der Nachweiskante lag.

„Seit Spätsommer 2018 waren bei diesem Patienten keine eindeutigen Metastasen mehr nachweisbar, was bis Ende 2022 (letzte Kontrolluntersuchung) aufrechterhalten werden konnte. Die Therapie war insgesamt gut verträglich.“ Die für Docetaxel typischen Nebenwirkungen bildeten sich nach Abschluss der CT komplett zurück.

Der Vorsitzende dieser Veranstaltung Prof. Dr. med. Hammerer, Braunschweig, der ebenfalls an der ARASENS-Studie erheblich beteiligt war, resümiert: „Diese neue Strategie mit Darolutamid hat das Potenzial, sich als eine bevorzugte Therapieoption beim mHSPC und beim Hochrisiko-nmCRPC zu etablieren.“ ◀

Reimund Freye, Baden-Baden

Launch-Presskonferenz: Neue Horizonte in der Therapie des Prostatakarzinoms: Nubeqa® (Darolutamid) in Kombination mit Docetaxel beim mHSPC, 15. März 2023; Veranstalter: Bayer

#### Literatur:

- [1] Smith MR, et al. 2022. N Engl J Med 386(12): 1132-1142
- [2] Smith MR, et al. Presented at ASCO Genitourinary Cancers Symposium; San Francisco, CA., 2022; Abstract #13

## Was gibt es Neues zu Apalutamid?

In der retrospektiven US-Real-World-Studie von 2023 mit 1.251 Patienten war der Anteil der mHSPC (metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom)-Patienten mit einem Progress zur Kastrationsresistenz nach 24 Monaten unter Apalutamid numerisch geringer (n=155, 26,2%) als unter den beiden anderen neuen Hormontherapien (NHT) Enzalutamid (n=385, 36,3%) und Abirateron (n=711, 32,8%).

Der Anteil der Studienteilnehmer, die nach zwei Jahren noch lebten, betrug 88,1% unter Apalutamid (Erleada®), 71% unter Enzalutamid und 77% unter Abirateron. In puncto Verträglichkeit waren nur Hitzewallungen signifikant häufiger unter den NHT.

Dr. med. Alexander Rentschler, Dresden, erklärte, dass die S3-Leitlinie fünf Optionen zur Therapie des mHSPC aufzählt: So ist Apalutamid indiziert in Kombination mit einer Androgendepri-ovations-therapie (ADT); Docetaxel ist mit oder ohne Prednison/Prednisolon in Kombination mit ADT indiziert; Abirateron ist mit Prednison/Prednisolon zur Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-mHSPC in Kombination mit ADT indiziert und Darolutamid ist u.a. in Kombination mit Docetaxel und einer ADT zur Behandlung des mHSPC indiziert – letzteres gilt seit 03/23.

In einer weiteren evidenzbasierten Empfehlung vom Grad A heißt es, Patienten in gutem AZ (ECOG 0-1) mit metastasiertem (M1) mHSPC soll zusätzlich zur ADT Apalutamid oder Enzalutamid angeboten werden.

Patienten in gutem AZ mit neu diagnostiziertem mHSPC high risk soll zusätzlich zur ADT Abirateron (plus Prednison/Prednisolon) gegeben werden (Grad A).

Patienten in gutem AZ mit mHSPC high volume soll unter Aufklärung über die im Vergleich zu neuen Hormonsubstanzen höhere Toxizität zusätzlich zur ADT eine Chemotherapie mit Docetaxel angeboten werden (Grad A). Patienten in gutem AZ mit

mHSPC low volume kann zusätzlich zur ADT Docetaxel gegeben werden (Grad 0).

Anlässlich eines Updates der EAU-Leitlinie 2023 wird Docetaxel jedoch ab sofort nicht mehr empfohlen, wenn dann nur noch als Triplette in Kombination mit Darolutamid (schwächere Empfehlung), stellte Rentschler klar.

Anhand der TITAN-Daten erklärte er, dass Patienten unter Apalutamid plus ADT vs. Placebo deutlich später Kastrationsresistenz entwickeln und ihre Lebensqualität vergleichbar gut bleibt. „Verdoppelt sich der PSA-Wert, kommen wir mit der nächsten Therapie in die Bredouille. Mit Apalutamid lässt sich diese Zeit deutlich hinauszögern“, kommentierte Rentschler.

Er präsentierte die Kasuistik eines 72-jährigen Patienten mit Alzheimer-Demenz, der einen PSA von 14,18 ng/ml und in der Stanzbiopsie 3 von 6 bösartigen Neubildungen der Prostata hatte. Im Abdomen-CT zeigte er einen suspekten LK rechts; im Skelettszintigramm keine Metastasen. Schließlich wurde die Diagnose eines mHSPC cT1c, cN1C2, cM1 LYM C2, Gleason-Score 8 bestätigt. Rentschler startete bei dem 72-jährigen mit Apalutamid + ADT. Innerhalb von 6 Monaten zeigte sich ein Abfall des PSA-Wertes auf 0,99 ng/ml (von vorher 122) und keine Verschlechterung der Demenz bei der geriatrischen Bewertung.

Prof. Boris Hadaschik, Essen, stellte fest, dass neuen Daten zufolge dieses Jahr 17.000 Männer am Prostatakrebs sterben werden. Er berichtete zum PFS2 in der TITAN-Studie, dass sich in der Studie eine signifikante 38%ige Risikoreduktion vs. Placebo zeigte, nach einer mHSPC-Therapie mit Apalutamid/ADT in der Folgebehandlung einen Progress zu erleiden oder zu versterben. „Wir müssen, sofern das Allgemeinbefinden der Patienten gut genug ist, intensiviert starten, um ein gutes Gesamtüberleben zu erzielen“, sagte Hadaschik.

In der SPARTAN-Studie zeigte sich ebenfalls eine signifikante 45%ige Risikoreduktion nach einer Therapie des

Hochrisiko-mCRPC (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom) mit Apalutamid/ADT in der Folgetherapie einen Progress zu erleiden oder zu versterben. „Hier waren die Männer schon kastrationsresistent gestartet“, ergänzte er.

Die Post-hoc-Analyse der TITAN-Studie zeigte, dass beim mCRPC eine signifikante PFS2-Verbesserung unter Apalutamid/ADT beobachtet wurde, unabhängig davon, ob die erste Folgetherapie eine antihormonelle oder eine Chemotherapie war.

In der Post-hoc-Analyse der SPARTAN-Studie wurden 311 Patienten aufgrund eines Progresses auf mCRPC-Erstlinientherapie umgestellt, 237 Patienten, die keinen Progress hatten, wurden mit Apalutamid/ADT weiterbehandelt. Die Ergebnisse dieser Analyse lassen schlussfolgern, dass bei Patienten mit relativ schnellem Progress beim Umstellen von Apalutamid/ADT keine bevorzugte Wahl zwischen Docetaxel oder einer weiteren NHT als erster Folgetherapie im mCRPC erfolgen muss.

In den Post-hoc-Analysen von TITAN und SPARTAN gab es signifikant weniger Patienten mit AR (Androgenrezeptor)-Aberrationen bei Therapieende unter Erleada®/ADT vs. Placebo/ADT, betonte Hadaschik.

„Die Post-hoc-Analysen zu TITAN und SPARTAN haben eben gezeigt, dass wir bei einem Therapiestart mit Apalutamid wenig Fehler machen. Danach haben wir bei guter Lebensqualität der Patienten eben immer noch einen breiten Blumenstrauß an Therapien, die wir dem Patienten anbieten können. Insofern ist das eine Chance, dieses Medikament einzusetzen, die ich relativ häufig empfehle, weil die Verträglichkeit eben gut ist“, schloss Hadaschik. ◀

Dr. med. Nana Mosler, Leipzig

Quelle: Online-Fachpressekonferenz anlässlich des ASCO-GU 2023 und EAU 2023 „Update ERLEADA®: Daten zur mHSPC-Therapie mit ERLEADA® aus dem US-Alltag und Wirksamkeit von Folgetherapien nach ERLEADA® (Post-Hoc-Analyse SPARTAN)“ am 15. März 2023 veranstaltet von Janssen-Cilag GmbH.

## Neue berufliche Herausforderung für PD Dr. med. Jörn H. Witt

Nach 20 Jahren als Chefarzt der Urologie hat PD Dr. med. Jörn H. Witt das St. Antonius-Hospital in Gronau verlassen und eine neue Stelle als Klinikdirektor in der Paracelsus-Klinik Düsseldorf Golzheim angetreten.

Witt ist ein Pionier der operativen Robotik mit dem Da Vinci®-System und europaweit einer der renommiertesten Experten für die Hightech-Chirurgie auf dem Gebiet der Urologie. Er hat wesentlich dazu beigetragen, dass diese OP-Methode bei Prostataoperationen sehr früh zum OP-Standard in Gronau wurde. Unter seiner Führung entstand eins der größten, international bedeutendsten Prostatazentren, mit klinikeigenem Ausbildungs- und Trainingszentrum für die spezialisierten Schulungen im

Bereich roboterassistierte und laparoskopische Chirurgie.

Die Paracelsus-Klinik Golzheim, die neue Wirkungsstätte von unserem Mitherausgeber, gehört zu den führenden Kliniken für Urologie in Deutschland. Gemeinsam mit Prof. Dr. med. Johannes M. Wolf, dem ärztlichen Direktor und dem gesamten Urologie-Team wird nun ein neues Zentrum für roboterassistierte Chirurgie aufgebaut. In der Golzheimer Klinik steht mit dem Da Vinci Xi das modernste Roboter-System zur Verfügung. Aktuell wird das bestehende Urologie-Ärzteteam um weitere Experten mit OP-Erfahrung erweitert. PD Dr. med. Sami-Ramzi Leyh-Bannurah ist neben Jörn Witt erster neuer Leiter für das Departement Prostata. Weitere Leiter für Niere, Andrologie/Kontinenz



PD Dr. med. Jörn H. Witt ist seit dem 1. April 2023 Klinikdirektor der Paracelsus Klinik in Düsseldorf Golzheim.

und Blase werden in den nächsten Monaten folgen.

„Die roboterassistierte Chirurgie ist das beste Werkzeug bei Prostatakarzinom, bei gutartiger Prostatavergrößerung aber auch bei komplexen Eingriffen wie einer Nierenteilentfernung oder in der Harnblasenersatzchirurgie. Dieses Hightech-Verfahren wird die Zukunft der Chirurgie bestimmen“, sagt Witt.

Wir gratulieren zur neuen Stelle und wünschen viel Erfolg!

### urologen.info

21. Jahrgang 2023

[www.andrologen.info](http://www.andrologen.info)

[www.urologen-infoportal.de](http://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](http://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  
Prof. 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 Zigor  
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Druckauflage: 4 600



#### Lektorat:

Martin Werner

#### Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadata vom 01.01.2023

#### 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](mailto: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