

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Nierenzellkarzinom

Überleben bei ICI-Therapie
mit / ohne Nephrektomie

Blasenkarzinom

Assoziation zwischen
Metastasenorten und
Ergebnissen mit ICI

Prostatakarzinom

Therapie mit Cabazitaxel:
Real-World-Daten

Hyaluronsäure-Spacer
bei hypofraktionierter
Prostatabestrahlung

Andrologie

Long COVID und das Risiko
für erektile Dysfunktion

Kongressbericht

Neues zu urologischen
Tumoren vom ASCO 2023



Anzeige

ERLEADA

URO-ONKOLOGIE

68-85

Prostatakarzinom

mCRPC: Real-World-Daten der mit Cabazitaxel behandelten Patienten

nmCRPC: Effektivität und Sicherheit von Darolutamid bei nach PSA-Verdopplungszeit

mCRPC: Prognostischer Wert von Biomarkern für chemotherapie-naive Patienten mit Enzalutamid

Atorvastatin bei kastrationsresistentem Prostatakrebs

PCa: Hyaluronsäure-Spacer bei hypofraktionierter Prostatabestrahlung

mCPRC: Olaparib mit oder ohne Cediranib

Nierenzellkarzinom

Lebensqualität von Prostatakrebs-Patienten mit aerobern Widerstandsübungen

mNZK: Kombinatorische Biomarker zur Ergebnisprädiktion auf eine Anti-PD-1-Therapie

mNZK: Überleben nach Ansprechtiefe und Effektivität mit Lenvatinib plus Pembrolizumab vs. Sunitinib

Nivolumab-Monotherapie bzw. Salvage-Nivolumab/Ipilimumab bei behandlungsnaiven Patienten

Blasenkarzinom

mUC: Effektivität und Sicherheit von Pembrolizumab nach 5-Jahren Follow-up

Fortgeschrittenes UC: Neues Prognosemodell für die Zweitlinie mit ICI

Muskelinvasiver Blasenkrebs: Tumorasoziierte Makrophagen und regulatorische T-Zellen

Fortgeschrittenes UC: Erhaltungstherapie mit Avelumab plus Best Supportive Care

Krankheitsfreies Überleben nach PD-L1-Expression

89-87

ANDROLOGIE

Long COVID und das Risiko für erektile Dysfunktion

Männer mit Symptomen eines Late-Onset-Hypogonadismus

Assoziation des IPSS mit dem Lebensqualität-Index für LUTS und AMSS

88-91

UROLOGIE

Rezum-Wasserdampftherapie in der Behandlung von LUTS

Einfluss von Harnverhalt auf das operative Ergebnis einer Holmium-Laser-Enukleation bei BPH

Rangunschlinger (*Quisqualis indica*)-Extrakt für Männer mit LUTS

„Goethe-Pflanze“ *Bryophyllum pinnatum* und Verbesserung von Nykturie und Schlafqualität

Hat eine Vasektomie Einfluss auf die LUTS?

Wiederherstellung der Harnkontinenz nach bariatrischer Operation

Kongressbericht

92-95

Neues zu urologischen Tumoren vom ASCO 2023

96-99

PHARMAFORUM / Meldungen / Berichte

EDDIG-Studie untermauert Evidenz bei erektiler Dysfunktion

Leitliniengerechte Testosterontherapie

Osteoonkologie: Früher Knochenschutz kann SREs verzögern

Innovatives Hydrogel-System zur Entfernung von Nierensteinfragmenten

Impressum

Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC) Real-World-Daten der mit Cabazitaxel behandelten Patienten

In der CARD-Studie war die Überlegenheit von Cabazitaxel gegenüber Abirateron/Enzalutamid bei Patienten mit mCRPC nachgewiesen worden, die zuvor Docetaxel erhalten hatten, und ≤ 12 Monate mit der alternativen, gegen den Androgenrezeptor gerichteten Substanz (ARGS) progredient geworden sind. Die Charakteristika und Behandlungsmuster der Patienten eines Real-World-Datensatzes sollten mit der CARD-Population verglichen werden.

- Die Sequenzielle Anwendung von ARGS erfolgte häufig.
- Die Ergebnisse lassen erkennen, dass die CARD-Population die routinemäßige klinische Praxis widerspiegelt, und dass die Dauer des Ansprechens auf Cabazitaxel dem in der Real-World-Population entspricht.

Daten von 12.140 Patienten wurden einer Datenbank entnommen, die aufgrund von mCRPC ≥ 1 Behandlungslinie erhalten hatten. Die CARD-ähnliche Kohorte umfasste Patienten, die mit Docetaxel vor/nach Abirateron/Enzalutamid und schließlich mit Cabazitaxel behandelt worden waren.

mCRPC: Behandlungstrends

Der Anteil Patienten mit ARGS nahm nach der Zweitlinie ab, während der Anteil Patienten mit Cabazitaxel anstieg (Abb.). Es gab 75 Patienten, die Abirateron sowohl in der Erst- als auch der Zweitlinie und 125 Patienten, die Enzalutamid sowohl in der Erst- als auch in der Zweitlinie erhalten hatten. Von den Patienten mit einer ARGS in der Zweitlinie (n=2.890), hatten 29% den gleichen oder einen alternativen Inhibitor in der Drittlinie und 16% in der Viert-

line bekommen. Hundertunddreizehn Patienten (0,9%) hatten nacheinander in der Erst-, Zweit- und Drittlinie ARGS erhalten. Zu einem Zeitpunkt im Verlauf ihrer Behandlung hatten 2.546 (21%) Patienten Cabazitaxel erhalten; vorwiegend in der Dritt- und Viertlinie (Abb.). Von den 695 Patienten mit Cabazitaxel in der Viertlinie, hatten 78% bereits sowohl Abirateron als auch Enzalutamid erhalten.

Behandlungstrends bei mCRPC mit DNA-Reparatur-Mutante

DNA-Reparatur-Mutationen (*BRCA1*, *BRCA2* und *ATM*) wurden bei 649 Patienten berichtet, von denen 177 Cabazitaxel erhalten hatten. Bei diesen Patienten war die mediane Behandlungsdauer mit Cabazitaxel länger als mit Docetaxel; sowohl im Zweilinienn- (26,1 vs. 17,4 Wochen) als auch in der Drittlinienn-Umfeld (19,6 vs. 8,7 Wochen).

Patientencharakteristika in der CARD-ähnlichen Kohorte

Insgesamt 452 Patienten hatten Cabazitaxel nach Progress auf Docetaxel und einem ARGS jeder Reihenfolge erhalten. In der CARD-ähnlichen Kohorte waren ungünstige Charakteristika häufiger als in CARD; wie ECOG-Performance-Status ≥ 2 , M1 bei der Diagnose und Gleason 8–10.

Der Anteil Patienten mit Viszeralmetastasen betrug im Vergleich zur CARD-Studie 12% vs 16%. Mehr Patienten in der CARD-ähnlichen als der CARD-Kohorte hatten vor Docetaxel ein ARGS erhalten (48% vs 39%). Weiterhin hatten 57% der Patienten Abirateron als ein erstes ARGS erhalten vs. 43% in der CARD-Studie. In der CARD-ähnlichen Kohorte hatten 297 Patienten (66%) vor ARGS für ≤ 12 Monate erhalten vs. 136 Patienten (30%), die ARGS für >12 Monate erhalten hatten; beides deutlich höher als in der CARD-Studie (17%).

Behandlungssequenz und Dauer in der CARD-ähnlichen Kohorte

Mehr Patienten in der CARD-ähnlichen Kohorte hatten ≥ 1 Zyklus die Dosis 20 mg/m² Cabazitaxel statt der 25 mg/m² in CARD erhalten (55% vs. 21%). In der CARD-ähnlichen Kohorte, war der Anteil Patienten, der Cabazitaxel nach der Erstlinien-ARGS und der Zweitlinien-Docetaxel erhalten hatte ähnlich demjenigen mit Erstlinien-Docetaxel und Zweitlinien-ARGS.

Red. ◀

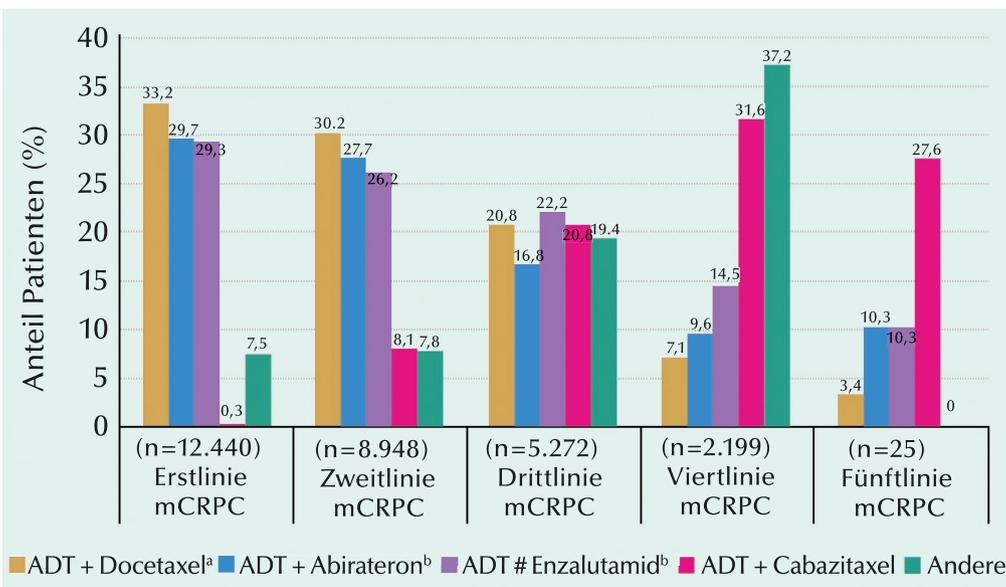


Abb.: Nach Therapielinie verschriebenes Behandlungsregime. ^a Kann Denosumab enthalten. ^b Kann Denosumab oder Zoledronsäure enthalten.

de Wit R, Freedland SJ, Oudard S, et al. 2023. Real-world evidence of Patienten with metastatic castrationresistant prostate cancer treated with Cabazitaxel: comparison with the randomized clinical study CARD. Prostate Cancer Prostatic Dis 26:67–73.

Anzeige

Amgen

Nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (nmCRPC) Effektivität und Sicherheit von Darolutamid bei nach PSA-Verdopplungszeit stratifizierten Patienten mit nmCRPC

In die Phase-3-Studie ARAMIS zur Bewertung der Effektivität von Darolutamid, bei Patienten mit nmCRPC die Metastasierung und den Tod aufzuhalten, waren Männer mit einer PSA-Verdopplungszeit (PSADT) ≤ 10 Monate aufgenommen worden. Das Risiko der Metastasierung ist bei einer PSADT von < 6 Monate am höchsten. Doch auch bei einer PSADT von ≤ 6 Monate besteht das Risiko der Krebsausbreitung. In einer vorgeplanten Analyse sollten daher auch Effektivität und Sicherheit von Darolutamid versus Placebo bei Patienten mit einer PSADT > 6 oder ≤ 6 Monate (> 6 M-PSADT-Subgruppe bzw. ≤ 6 M-PSADT-Subgruppe) beurteilt werden. Das ist insbesondere bei Patienten mit einer PSADT von 6–10 Monaten, bei denen der Nutzen versus das Risiko der Behandlung nicht sicher sein könnte, als therapeutische Entscheidungshilfe gedacht.

• Bei nmCRPC-Patienten mit einer PSADT von > 6 Monaten, bot Darolutamid ein ausgesprochen günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis, das durch signifikante Verbesserungen der Überlebens- und anderer klinisch relevanter Endpunkte, den Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ein vorteilhaftes Verträglichkeitsprofil gekennzeichnet war.

In ARAMIS waren Patienten 2:1 zu Darolutamid oral 600 mg zweimal täglich oder Placebo bei fortgesetzter Androgenprivations-therapie randomisiert worden. Primärer Endpunkt der aktuellen Analyse war das metastasenfreie Überleben (MFS).

Patienten

Die mediane Dauer des Follow-up für Gesamtüberleben OS betrug 29 Monate. Die Gesamtpopulation umfasste 1.509 Patienten (Darolutamid $n=955$; Placebo $n=554$). Von diesen hatten 469 eine PSADT > 6 –10 Monate (Darolutamid $n=286$; Placebo $n=183$) und 1.040 eine PSADT ≤ 6 Monate (Darolutamid $n=669$; Placebo $n=371$). Die Anteile Patienten mit vorheriger lokaler Therapie stimmten in beiden Behandlungsarmen bei jeweils beiden Subgruppen überein. In der > 6 M-PSADT-Subgruppe, hatten

sich 19% der Patienten, die Darolutamid erhielten, und 18% der Patienten, die Placebo erhielten, zuvor der Prostatektomie unterzogen; in der ≤ 6 M-PSADT-Subgruppe waren die Anteile 28% bzw. 27%.

Effektivität

In der Primäranalyse war das Metastasierungsrisiko in der > 6 M-PSADT-Subgruppe und der ≤ 6 M-PSADT-Subgruppe mit Darolutamid versus Placebo um 62% (HR 0,38) bzw. 59% signifikant vermindert (HR 0,41; **Abb. A, B**).

In der finalen Analyse war das OS in beiden PSADT-Subgruppen mit Darolutamid vs. Placebo signifikant verlängert. Das Todesrisiko war in der < 6 M-PSADT-Subgruppe um 45% ($p=0,01$) und der ≤ 6 M-PSADT-Subgruppe um 26% ($p=0,04$) reduziert. Der Vorteil von Darolutamid gegenüber Placebo wurde für beide

PSADT-Subgruppen bei allen weiteren Endpunkten für Effektivität (Zeit bis zur Schmerzprogression, erste zytotoxische Chemotherapie, symptomatische Skelett-Ereignisse und exploratorisch das progressionsfreie Überleben) sowie für die Lebensqualität registriert.

Sicherheit und Verträglichkeit

Das Sicherheitsprofil von Darolutamid war in beiden PSADT-Subgruppen übereinstimmend mit einer niedrigen Inzidenz Ereignisse der Grade 3/4 behaftet. Behandlungsabbrüche aufgrund behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse (bbuE) kamen mit Darolutamid und Placebo selten vor. Häufig mit Androgenrezeptor-Inhibitoren der zweiten Generation assoziierte bbuE wie Frakturen, Stürze, Hypertonie und mentale Störungen wiesen zwischen Darolutamid und Placebo in beiden Subgruppen einen Unterschied von 3% auf. Fatigue war das einzige bbuE im Darolutamid-Arm mit einer Inzidenz $> 10\%$ (15% in der > 6 M-PSADT-Subgruppe und 13% in der ≤ 6 M-PSADT-Subgruppe versus 10% bzw. 7,3%, im Placeboarm. Die meisten Ereignisse von Fatigue waren vom Grad 1 (> 6 M-PSAD-Subgruppe: Darolutamid 8,7% versus Placebo 7,7%; ≤ 6 M-PSADT-Subgruppe: Darolutamid 9,1% versus Placebo 5,4%).

Red. ◀

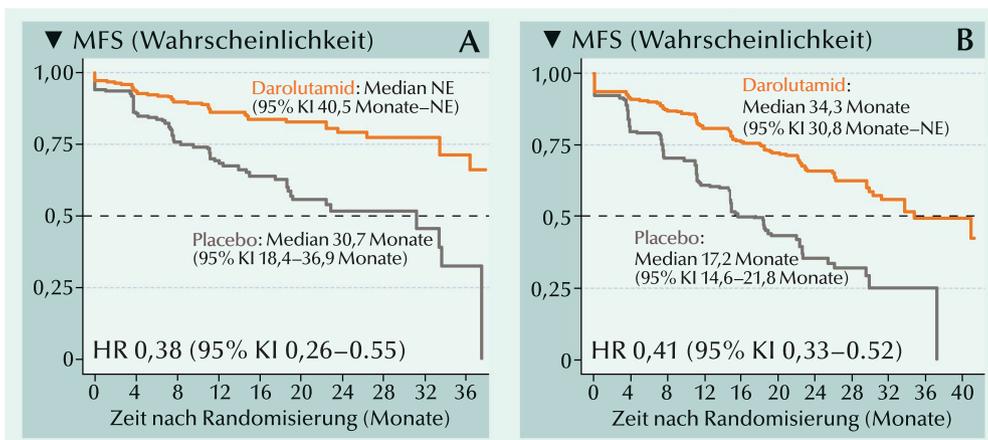


Abb.: Wirksamkeit von Darolutamid nach PSADT-Subgruppe. Kaplan-Meier-Schätzungen des metastasenfreien Überlebens (MFS; Primäranalyse): (A) > 6 M-PSADT-Subgruppe (A) und ≤ 6 M-PSADT-Subgruppe (B) NE = nicht erreicht.

Bögemann M, Shore ND, Smith MR, et al. 2023. Efficacy and safety of darolutamide in Patienten with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer stratified by prostate-specific antigen doubling time: Planned subgroup analysis of the phase 3 ARAMIS trial. Eur Urol 83:212–221.

Anzeige

GALENPHARMA

Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC) Prognostischer Wert von Biomarkern für chemotherapienaive mCRPC-Patienten mit Enzalutamid in der Erstlinie

In einer multiinstitutionellen Biomarkerstudie mit Enzalutamid in der Erstlinie beim mCRPC wurde die klinische Signifikanz der Beteiligung bedeutender Biomarker zirkulierende Tumorzellen (CTC), die Androgenrezeptor Splicevariante (AR-V7) in CTC und ein Zuwachs der Anzahl Kopien des AR-Gens im Plasma) an einem verfügbaren Prognosemodell bewertet.

- Für chemotherapie-naive mCRPC-Patienten wurde der Nachweis über den prognostischen Einfluss des AR-Gens-Zuwachses zusammen mit anderen Biomarkern wie CTC und AR-V7 mit langem Follow-up erbracht.
- Es wurde nachgewiesen, dass diese Biomarker die Fähigkeit besitzen, bekannte klinische Prognosemodelle zu verbessern.
- Ein neues „sparsames“ Modell unter Einschluss des AR-Zuwachses im Plasma wurde entwickelt.

In die Analyse gingen Daten von 98 Patienten der PREMIERE-Studie ein, die ursprünglich zur Ermittlung des Prognosewerts der *TMPRSS2-ERG*-Genfusion in der Erstlinienbehandlung des mCRPC mit Enzalutamid konzipiert worden war.

Zuwachs AR-Gene im Plasma
Bei elf Patienten (11%) wurde eine vermehrte Anzahl AR im Plasma nachgewiesen. Der AR-Zuwachs war mit schlechteren Überlebensergebnissen als mit normalen AR assoziiert (Abb.): medianes PSA-PFS (progressionsfreies Überleben) 4,2 vs. 14,7 Monate (Hazard Ratio [HR] 4,03; $p < 0,001$), medianes radiographisches-PFS (rPFS) (4,5 vs. 27,6 Monate (HR 9,83; $p < 0,0001$) und medianes OS 12,7 vs. 38,1 Monate (HR 6,65; $p < 0,0001$). Zudem war ein AR-Zuwachs mit vermindertem PSA-Ansprechen assoziiert.

CTC mit dem Adna-Test®
Bei 35 Patienten lagen zu Baseline CTC vor. Das deutete auf eine Entwicklung mit allgemein verschlechterten Überlebensergebnissen hin. Für CTC-positive wurde gegenüber

CTC-negativen Patienten ein medianes PSA-PFS von 7,4 versus 20,2 Monaten (HR 3,37; $p < 0,0001$), ein medianes rPFS von 11,5 versus 33,1 Monaten (HR 5,21; $p < 0,0001$) und ein medianes OS von 25,4 Monate versus nicht erreicht (HR 4,68; $p < 0,0001$) registriert.

AR-V7-Expression in CTC
Bei fünf von 32 bewertbaren CTC-positiven Patienten wurden AR-V7 nachgewiesen. Bei diesen AR-V7-positiven Patienten wurde nach 12 Wochen in drei Fällen Progression als bestes Ansprechen registriert; im Vergleich zu 30% (8/27) bei AR-V7-negativen und 8% (5/63) bei CTC-negativen Patienten ($p = 0,0014$). Bei den Überlebensergebnissen ergaben sich keine Unterschiede.

Integriertes Prognosemodell
Anhand eines zuvor auf Basis der PREVAIL-Studie entwickelten Prognosemodells (Ann Oncol 29: 2200, 2018) mit den zehn Variablen Albumin, alkalische Phosphatase (ALP), Hämoglobin, Laktatdehydrogenase, Anzahl der Knochenmetastasen, Schmerz, Lebermetastasen Ja/Nein, PSA, Neutrophilen-Lympho-

zyten-Ratio und Zeit seit der Diagnose ergab sich mit den aktuellen Patientendaten ein Konkordanz-Index (c-Index) von 0,70. Dieser c-Index erhöhte sich Bootstrap-validiert auf 0,79 ($p < 0,001$), wenn der AR-Zuwachs in das klinische Modell integriert war.

Unter Anwendung von penalisierter Regression wurde dann ein abgespecktes klinisch-molekulares Modell mit nur drei Variablen erhalten: ALP, PSA und der AR-Zuwachs und einem mittels Bootstrap validiertem c-Index von 0,78. Dieses Modell wurde anhand einer unabhängigen, an einem einzelnen der teilnehmenden Institute mit Enzalutamid behandelten Patienten-Kohorte mit einem c-Index von 0,71 validiert. Mit ALP (log), PSA (log) und dem AR-Zuwachs wurde ein Nomogramm mit der Fähigkeit entwickelt, die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12, 24 und 36 Monaten vorherzusagen. *Red. ◀*

Fernandez-Perez MP, Perez-Navarro E, Alonso-Gordoa T, et al. 2023. A correlative biomarker study and integrative prognostic model in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide. Prostate 83:376–384.

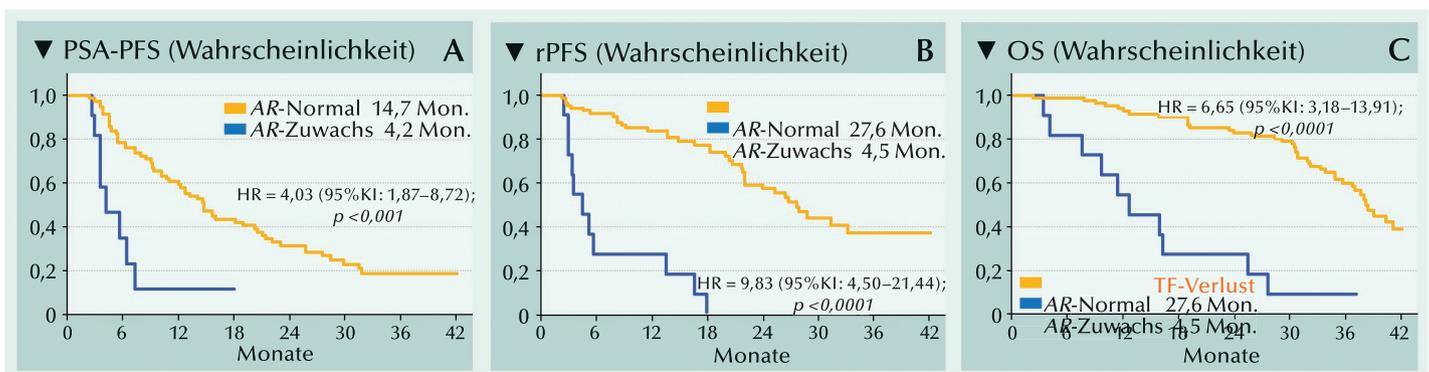


Abb.: Überlebensergebnisse nach AR-Zuwachs in der Plasma-DNA. (A) Prostata-spezifisches Antigen (PSA)-progressionsfreies Überleben (PFS); (B) radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS); (C) Gesamtüberleben (OS).

Anzeige

PROSTAGUTT

Atorvastatin bei kastrationsresistentem Prostatakrebs

Nach dem Hinweis auf Statin-vermittelter Effekte bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakrebs (CRPC) wurde gefahndet. Die Anwendung von Statinen bei Patienten mit Prostatakrebs sollte zu vorteilhaften Überlebensergebnissen führen. Aktuell wurden Befunde aus der Interimsanalyse von Stadium 1 der SPECTRE-Studie präsentiert, die allerdings nicht zum Stadium 2 fortgeschritten ist.

- Daten aus der SPECTRE-Studie liefern den ersten Nachweis von Statin-vermittelten Effekten auf CRPC.
- Sie sind zugleich ein frühes Zeichen für die Stabilisierung der Krankheit.
- Die Daten beleuchten auch die Möglichkeit eines veränderten Tryptophan-Metabolismus, der mit Tumoran-sprechen assoziiert ist.

In der 6-wöchigen SPECTRE-Studie wurden Atorvastatin und die Androgendeprivationstherapie (ADT) bei Patienten mit CRPC kombiniert. Das Ziel war die Ermittlung des Einflusses von Atorvastatin auf den CRPC anhand des PSA-Ansprechens. Primärer Endpunkt war der Anteil Patienten, die zu einem beliebigen Zeitpunkt der 6-wöchigen Behandlung mit Atorvastatin einen $\geq 50\%$ igen Abfall des PSA-Spiegels erreichten.

Die SPECTRE-Studie war als ein-armige zweistufige Proof-of-Konzept-Behandlungsstudie der Phase II konzipiert, in der bei Patienten mit frühem Nachweis eines CRPC, der Einfluss von ADT und Atorvastatin auf die Krankheitsprogression

getestet werden sollte.

Unter den 12 bewertbaren Patienten für die planmäßige Interimsanalyse, erfüllte ein Patient den primären Endpunkt einer $\geq 50\%$ igen Reduktion des PSA-Spiegels. Bei allen 12 bewertbaren Patienten sanken der Gesamt- und der LDL-Cholesterin-Spiegel nach der Statin-Behandlung signifikant, während das HDL und das VLDL nicht signifikant verändert waren.

Einer der 12 bewertbaren Patienten kam auf $> 50\%$ PSA-Ansprechen (8,3%, 80% KI 2,5%, 24,2%).

Anhand der PSA-Geschwindigkeit vor und während der Behandlung, konnten die Patienten in zwei Gruppen mit abgefallener und angestiegener PSA-Geschwindigkeit aufgeteilt werden. Sechs der 12 be-

wertbaren Patienten hatten ansteigende PSA-Spiegel mit zunehmender PSA-Geschwindigkeit ($2,44 \pm 2,24$ mg/ml/Monat). Im Gegensatz dazu hatten die übrigen sechs Patienten entweder stabile oder fallende PSA-Spiegel ($0,67 \pm 0,72$ mg/ml/Monat; $p < 0,005$).

Mit unvoreingenommenen Metabolomikanalysen wöchentlicher Blutproben wurde Tryptophan als dominanter Metabolit im Zusammenhang mit dem Ansprechen des Patienten auf Statin identifiziert.

Red. ◀

RUSHWORTH LK, LOVERIDGE C, SAJI M, ET AL. 2023. PHASE II PROOF-OF-CONCEPT STUDY OF ATORVASTATIN IN CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER. BJU INT 131:236–243.

Prostatakarzinom

Hyaluronsäure-Spacer bei hypofraktionierter Prostatabestrahlung

Bei Prostatakrebs war die hypofraktionierte Strahlentherapie (ST) im Vergleich zur konventionellen fraktionierten ST mit vermehrter gastrointestinaler (GI) Grad-2-Toxizität verbunden. Insofern sollte bewertet werden, ob ein rektaler Hyaluronsäure (HS)-Spacer zum einen die rektale Dosimetrie verbessert und zweitens die akute toxische GI-Effekte der Grade ≥ 2 bei hypofraktionierter ST beeinflussen könnte.

- Die Ergebnisse der Studie lassen erkennen, dass rektales Spacing mit Hyaluronsäure die rektale Dosimetrie verbessert, und dass akute GI-Toxizität der Grade 2 oder darüber reduziert wird.

In die klinische Studie aus 12 Zentren in den USA, Australien und Spanien waren Patienten ($n=201$) mit Biopsiebestätigtem Prostatakrebs im Stadium T1–T2 mit dem Gleason-Score ≤ 7 und einem PSA-Spiegel von ≤ 20 ng/ml in die Behandlungsarme mit oder ohne Spacer randomisiert worden (2:1). Die Patienten wurden nach beabsichtigter 4-monatiger Androgendeprivationstherapie (ADT) und der erektilen Eigenschaft stratifiziert.

Primärer Endpunkt: Bei mehr als 70% der Patienten in der Spacer-Gruppe sollten $\leq 75\%$ des rektalen Volumens 54 Gy abbekommen.

Sekundärer Endpunkt: Die Spacer-Gruppe ist der Kontrollgruppe hinsichtlich akuter toxischer Effekte der Grade ≥ 2 im GI-Trakt nicht unterlegen.

Von den 201 aufgenommenen Patienten wurden 136 in die Spacer-Gruppe und 65 in die Kontrollgruppe randomisiert. Insgesamt 63 Patienten erhielten eine ADT. In der Spacer-Gruppe wurden im Mittel 11,2 ml des HS-Spacers injiziert. Das Injektionsverfahren beanspruchte im Mittel 13,7 Minuten. Insgesamt 92,7% der Prüfarzte bewerteten die Benutzerfreundlichkeit des Gerätes auf einer 4-Punkteskala als leicht oder sehr leicht.

Das mittlere Spacer-Volumen und die mittlere Separation von Prostata und Rektum betragen 10,9 ml bzw. 12,9 mm. Obwohl das Spacer-Volumen nach 3 Monaten auf mittlere 8,8 ml abgenommen hatte, blieb die mittlere Prostata-Rektum-Separation bei 12,6 mm.

Der primäre Endpunkt war bei 133 Patienten bewertbar. Von ihnen erfuhr 131 (98,5%) eine zumindest 25%ige Reduktion der Rektum-V54 ($p < 0,001$). Die mittlere (SD) Reduktion betrug 85,0% (20,9%). Von den 2 Patienten, die den vorgegebenen primären Endpunkt nicht erreichten, hatte ein Patient eine ADT erhalten. Der Spacer verhalf zu einer

numerischen Reduktion bei allen protokollmäßigen rektalen Dosis-/Volumen-Histogramm (DVH)-Maßstäben. Im Vergleich zur Kontrollgruppe, hatte die Spacer-Gruppe nach der Implantation numerisch niedrigere rektale DVH-Maßstäbe. Vier von 136 Patienten (2,9%) in der Spacer-Gruppe erlitten akute toxische GI-Effekte der Grade ≥ 2 (Proktitis, Konstipation, Diarrhoe und Hämorrhoiden je einmal). Nur ein Patient hatte eine ADT erhalten. Das akute Grade-3-GI-Ereignis war einer schweren Diarrhoe zuzuschreiben (weicher Stuhl >10 -mal/Tag ausgehend von 2- bis 3-mal/Tag) erforderte das Aussetzen der ST nach 9 Fraktionen. Des Radiologen Review des Magnetresonanz-Spektrums vor der Injektion zeigte Ödeme der Rektalwand und eine extensive divertikuläre Er-

krankung, mit guter Platzierung des Hyaluronsäure-Spacers und keiner Infiltration der Rektalwand. Die Ergebnisse der CT des Beckens und die Sigmoidoskopie waren unauffällig. Der Patient setzte die Behandlung mit RT 37 Tage fort, brach sie dann aber nach 17 Fraktionen aufgrund rezidivierender schwerer Diarrhoe ab.

Bei neun von 65 Patienten (13,8%) in der Kontrollgruppe kam es zu akuten toxischen Effekten der Grade ≥ 2 (4 Proktitis, 3 Diarrhoe, 2 Hämorrhoiden und 1 rektale Hämorrhagie); davon 1 Patient mit 2 Ereignissen. Drei Patienten hatten eine ADT erhalten. Alle akuten toxischen GI-Effekte der Grade ≥ 2 waren nach 6 Monaten abgeklungen.

Die Patienten in der Spacer-Gruppe hatten weniger akute toxische GI-Effekte der Grade ≥ 2 als

die Patienten ohne rektalen Spacer (Unterschied, -10,9%; 95% einseitige obere Konfidenz-Grenze, -3,5; $p=0,01$). Da die obere Konfidenz-Grenze unter 0 lag, war der Spacer mit erhöht mit akuten toxischen GI-Effekten der Grade ≥ 2 verbunden.

Ein numerisch kleiner Anteil der Patienten in der Spacer-Gruppe (35 [26,5%]) hatte eine minimale klinisch relevante Minderung der Darmfunktion nach 3 Monaten vs. 23 (37,7%) in der Kontrollgruppe ($p=0,13$). *Red. ◀*

Mariados NF, Orio PF, Schiffman Z, et al. 2023. Hyaluronic acid spacer for hypofractionated prostate radiation therapy. A randomized clinical trial. JAMA Oncol 9:511–518.

• **Rektales Spacing sollte bei hypofraktionierter Strahlentherapie zur Minimierung des Risikos für akute toxische Effekte vom Grad 2 oder höher potenziell in Betracht gezogen werden.**

BESINS / Hormone

Anzeige

1/2 Seite quer

210x132

Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Olaparib mit oder ohne Cediranib

Cediranib, ein panvaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor-Inhibitor, supprimiert die Expression von homologen rekombinanten Reparatur (HRR)-Genen und erhöht in präklinischen Modellen die Sensitivität gegenüber der Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase-Inhibition. Untersucht wurde, ob Cediranib in Kombination mit Olaparib die klinischen Ergebnisse von Patienten mit Prostatakrebs verbessert.

• Bei Männern mit mCRPC war das rPFS mit der Kombination von Cediranib mit Olaparib verglichen mit Olaparib alleine verbessert.

• Mit der Kombination war eine erhöhte Inzidenz unerwünschter Ereignisse der Grade 3-4 verbunden.

• Die mit Olaparib plus oder ohne Cediranib behandelten Subgruppen mit einer BRCA2-Mutation hatten ein numerisch verlängertes medianes rPFS.

Patienten (n=90) mit progressivem mCRPC wurden 1:1 zu Arm A: Cediranib 30 mg einmal täglich plus Olaparib 200 mg zweimal täglich oder Arm B: Olaparib alleine 300 mg zweimal täglich randomisiert. Primärer Endpunkt war das radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS) der Intention-to-Treat-Patienten. Sekundäre Endpunkte: rPFS bei Patienten mit HRR-defizientem und HRR-kompetentem (HRD bzw. HRK) mCRPC.

HRR-Gen-Status

In 84 (93%) Biopsien reichten die Tumorproben für die Sequenzierung der HRR-Gene. Zumindest eine deletäre HRR-Genmutation wurde bei 26 Patienten festgestellt: (12/45 im Cediranib/Olaparib-Arm und 14/45 im Olaparib-Arm) wurden als HRD-mCRPC eingestuft. Am häufigsten waren *BRCA2*- (n=16), *CDK12*- (n=8) und *ATM*-Mutationen (n=3).

Klinische Ergebnisse

rPFS in der ITT-Gruppe. Während eines medianen Follow-up von 26,1 Monaten traten 79 primäre Ereignisse auf. Im Cediranib/Olaparib- und im Olaparib-Arm betrug das mediane rPFS 8,5 bzw. 4,0 Monate (HR, 0,617; $p=0,0359$; **Abb. A**).

rPFS in Subgruppen mit HRD-, HRK- und BRCA2-Mutation. Bei Patienten mit HRD-mCRPC (n=26) betrug das mediane rPFS im Cediranib/Olaparib- und Olaparib-Arm 10,6 bzw. 3,8 Monate (**Abb. B**). In beiden Armen, blieben die Patienten mit einer *BRCA2*-Mutation länger bei der Behandlung als die anderen. Bei Patienten mit einem HRK-mCRPC betrug das mediane rPFS 5,5 und 4,0 Monate im Cediranib/Olaparib- bzw. Olaparib-Arm (**Abb. C**). In einer exploratorischen Analyse des rPFS bei den Patienten mit somatisch oder Keimbahn-mutiertem *BRCA2* (n=16) betrug das mediane rPFS im Cediranib/Olaparib- und Olaparib-Arm 13,83 bzw. 11,33 Monate; bei einem HR von 0,98.

Gesamtüberleben (OS). Nach einem medianen Follow-up von 26,1 Monaten wurden 42 Tode registriert. Das mediane OS betrug 11,8 bzw. 17,3 Monate für den Cediranib/Olaparib- und Olaparib-Arm. Das HR betrug 1,30.

ORR und Dauer des Ansprechens. Von der Gesamtpopulation waren 64 (71%) Patienten für objektives Ansprechen nach RECIST v1.1-Kriterien bewertbar. Das ORRs betrug 19% im Cediranib/Olaparib-Arm und 12% im

Olaparib-Arm. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 4,3 Monate bzw. 5,8 Monate im Cediranib/Olaparib- und Olaparib-Arm.

PSA50-Ansprechen. Der Abfall der Serumkonzentration des Prostata-spezifischen Antigens >50% (PSA50) betrug 20% and 13% im Cediranib/Olaparib- bzw. Olaparib-Arm. Die Ansprechraten für HRD- und HRK-mCRPC betragen 42% bzw. 10% mit Cediranib/Olaparib und 36% bzw. 3% mit Olaparib alleine.

Sicherheit

Vierundneunzig Prozent (84/89) der Patienten erfuhren behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse (bbUE). Die Häufigkeit der bbUE war in beiden Armen vergleichbar: 95% bzw. 93% mit Cediranib/Olaparib und Olaparib-Monotherapie. Ereignisse der Grade 3-4 waren im Cediranib/Olaparib-Arm häufiger als im Olaparib-Arm (61% vs. 18%). Dies verursachte bei 37 (84%) bzw. 16 (36%) eine Dosisreduktion. Keine akute myeloide Leukämie und kein myelodysplastisches Syndrom traten auf. Red. ◀

Kim JW, McKay RR, Radke MR, et al. 2023. Randomized trial of olaparib with or without cediranib for metastatic castration-resistant prostate cancer: The results from national cancer institute 9984. *J Clin Oncol* 41:871-880.

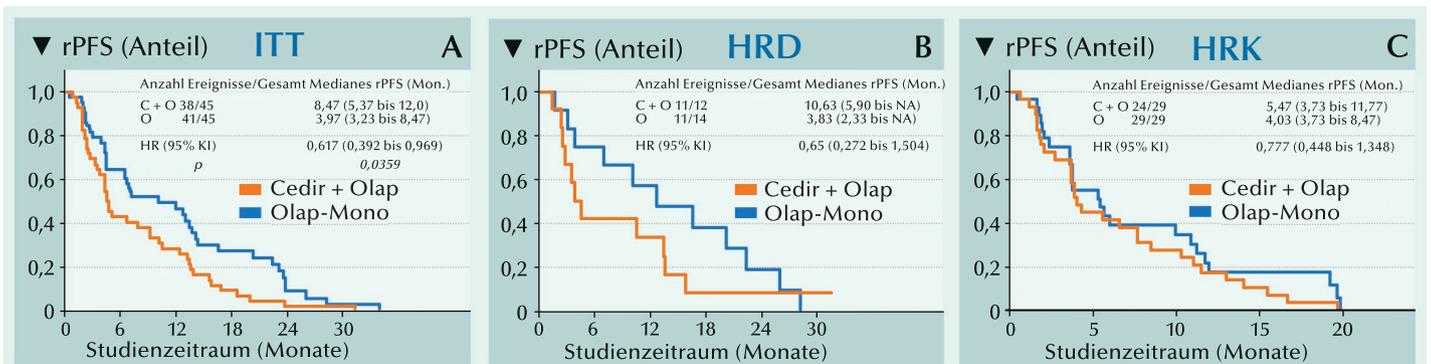


Abb. A-C: Kaplan-Meier-Kurven (A) des rPFS in der ITT, (B) rPFS in der homologen rekombinanten Reparatur-defizienten (HRD)-Subgruppe und (C) rPFS in der homologen rekombinanten Reparatur-kompetenten (HRK) Subgruppe. Cedir + Olap = Cediranib/Olaparib; Olap-Monoth. = Olaparib-Monotherapie; NA = nicht ermittelbar.

Metastasiertes Nierenzellkarzinom (mNZK) Kombinatorische Biomarker zur Ergebnisprädiktion auf eine Anti-PD-1-Therapie

In einer sich für Patienten mit mNZK immer mehr durchsetzenden immuntherapeutischen Landschaft scheint es lohnenswert, bei der Vorgehensweise in der Behandlung auch einfach herzustellende, mit Hämatoxylin und Eosin (H&E) gefärbte Tumorproben als Effektivitätsbiomarker zur Orientierungshilfe in Betracht zu ziehen. Diesbezüglich wurde davon ausgegangen, dass infiltrierende Immunzellen bei anti-PD-1-basierter Therapie für das Ergebnis als positives prognostisches Merkmal dienen, und dass Nekrose die Ergebnisse negativ beeinflusste. Das Potenzial dieser Merkmale als Biomarker wurde anhand von prätherapeutischen, H&E-gefärbten Tumorproben von Patienten mit mNZK untersucht. Durch Ergänzung der H&E-Bewertung von Immuninfiltrat und Nekrose mit dem *PBRM1*-Mutationsstatus wurde ein kombinatorischer Biomarker geschaffen und auf zusätzlichen prognostischen Wert geprüft.

• Die Beurteilung des Immunansprechens und Nekrose auf H&E gefärbten Objektträgern sind für das Ergebnis nach Immuncheckpoint-Blockade beim Nierenzellkarzinom prädiktiv.

• In Kombination mit dem *PBRM1*-Mutationsstatus lassen sich die Patienten weiter stratifizieren.

In der Studie wurden 136 Biopsien analysiert, die Patienten mit klarzelligem mNZK vor der Behandlung entnommen worden waren. Diese hatten eine Nivolumab-Monotherapie in der ersten oder einer späteren Linie (Entdeckungskohorte, n=63 aus CheckMate 009), Nivolumab oder Everolimus in späterer Linie (Validierungskohorte, n=19 bzw. 39 aus CheckMate 025) oder Nivolumab plus Ipilimumab (Erweiterungskohorte, n=15 behandlungsnaive Patienten aus CheckMate 214) erhalten. In Stanzbiopsien klarzelliger NZK-Metastasen wurde das Vorliegen oder Fehlen tumorinfiltrierender Lymphozyten (TIL⁺ bzw. TIL⁻) auf H&E-gefärbten Objektträgern beurteilt.

TIL- und Nekrose-Scores auf Biopsien und Assoziation mit klinischen Ergebnissen

Proben mit TIL⁺ (Score=1) standen anders als Proben mit TIL⁻ (Score=0) mit einem besseren Gesamtüberleben (OS) im Zusammenhang ($p=0,008$). Bei Überprüfung mit einer unabhängigen Kohorte ergaben sich bei Anti-PD-1-Behandlung mediane OS von 40,0 vs. 4,4 Monaten, $p<0,0001$. Der Vergleich von TIL⁺ mit TIL⁻ mit allen Patienten der drei Studienkohorten ergab in einer Metaanalyse mediane OS von 47,9 vs. 16,0 Monaten (Hazard Ratio [HR], 0,42) und mediane progressionsfreies Überleben (PFS) von 7,5 vs. 2,7 Monaten (HR, 0,67; $p=0,07$). Mit TIL⁺ verbunden war auch das objektive Ansprechen ($p=0,02$).

In der Kohorte mit Everolimus behandelter Patienten (Kontrollarm) bestand zwischen dem Vorliegen eines Immuninfiltrats und OS oder dem objektiven Ansprechen kein Korrelat. Das weist darauf hin, dass obige Befunde für mit Immuncheckpoint-Blockade behandelte Patienten spezifisch sind. Das Vorliegen geographischer Nekrose als Einzelmerkmal war nicht mit OS assoziiert. Andererseits wurde dadurch der positive Effekt eines Immuninfiltrats modifiziert. Doch bei Patienten, deren Tumor erhebliche Nekrose aufwies, reduzierte das einen zugleich vorliegenden positiven TIL⁺-Effekt auf das OS. Dieser zunächst in der Entdeckungskohorte festgestellte Effekt konnte in der CheckMate-025-Kohorte bestätigt werden.

TIL- und Nekrose-Score mit dem *PBRM1*-Mutationsstatus

Von 47 Patienten mit auswertbaren H&E-gefärbten Tumorproben war der *PBRM1*-Funktionsverlust-Mutationsstatus verfügbar. In dieser Subgruppe korrelierte der *PBRM1*-Mutationsstatus (Mutante vs. Wildtyp) mit dem OS (HR, 0,33; $p=0,02$). Zwischen der *PBRM1*-Mutation und TIL⁺ bestand keine Assoziation. Mit der Kombination aus den H&E-Ergebnisbestimmungen und dem *PBRM1*-Mutationsstatus wurden die Patienten in drei Gruppen unterteilt. Bei Patienten mit allen drei positiven Faktoren (Score=3; d.h. TIL⁺, keine oder minimale Nekrose und *PBRM1*-Mutation) wurde das beste OS erreicht (Abb.). Bei Patienten mit zwei der drei positiven Merkmale resultierten intermediäre Überlebensergebnisse, und jene mit nur einem positiven Merkmal hatten die kürzeste Überlebenswahrscheinlichkeit (medianes Überleben: nicht erreicht, 33,3 Monate bzw. 23,4 Monate, $p=0,007$). Die Kombination der Bewertung auf der H&E-Färbung mit dem *PBRM1*-Mutationsstatus ergab ein verbessertes HR: Drei vorhandene Merkmale vs. nur ein Merkmal (HR, 0,18; $p=0,004$) verdeutlicht den Benefit des Kombinationsbiomarkers. Der kombinatorische Score war auch mit dem objektiven Ansprechen assoziiert ($p=0,04$). Red. ◀

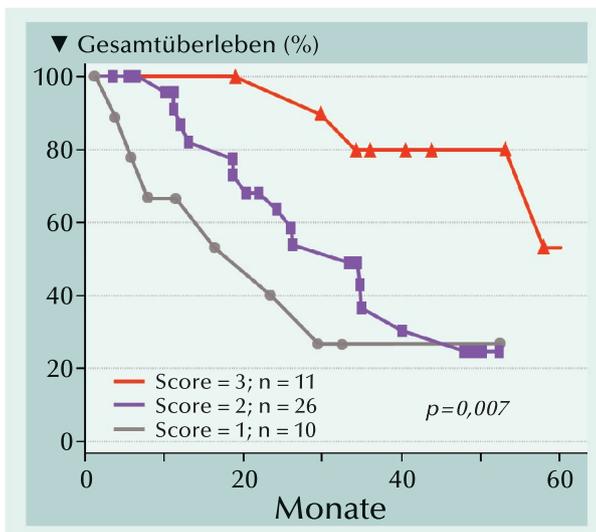


Abb.: Verbesserte OS-Prädiktion für mNZK-Patienten nach Anti-PD-1-Therapie mit der Kombination des TIL- und Nekrose-Scores auf H&E-Färbungen mit dem *PBRM1*-Mutationsstatus in prätherapeutischen Biopsie-Proben von Metastasen.

Deutsch JS, Lipson EJ, Danilova L, et al. 2023. Combinatorial biomarker for predicting outcomes to anti-PD-1 therapy in Patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma. Cell Rep Med 4, 100947.

Nicht-klarzelliges Nierenzellkarzinom (nkcNZK) Nivolumab-Monotherapie bzw. Salvage-Nivolumab/Ipilimumab bei behandlungsnaiven Patienten

Effektivität und Toxizität einer Nivolumab (NIVO)-Monotherapie bei behandlungsnaiven Patienten mit nkcNZK sowie die Effektivität einer Nivolumab/Ipilimumab (NIVO/IPI)-Salvage-therapie bei Patienten mit Nichtansprechen auf die initiale NIVO-Monotherapie sollten ermittelt werden.

Patienten mit behandlungsnaivem nkcNZK erhielten NIVO bis zu progressiver Krankheit (PD), Toxizität oder dem Abschluss von 96 Behandlungswochen (Teil A). Patienten mit PD vor oder stabiler Krankheit (SD) nach 48 Wochen waren potenziell für die NIVO/IPI-Salvage-therapie (Teil B) geeignet.

Patienten-Charakteristika

Es waren 35 Teilnehmer (31 Männer) rekrutiert worden; medianes Alter 63 (35–84 Jahre). Nach einem medianen Follow-up von 22,9 (1,9–38,2) Monaten waren 17 Patienten in den Teil B übergewechselt. Von den restlichen Teilnehmern sprachen drei weiterhin an. Für die NIVO/IPI-Salvage-therapie (Teil B) waren 32 Patienten potenziell geeignet, doch 15 stiegen aufgrund symptomatischer PD (5), Grade-3/4-Toxizität auf NIVO (6) oder anderen Gründen (4) nicht ein. Das IMDC-Risiko war günstig 8, intermediär 18 und ungünstig 9. Neunzehn NZK hatten eine papilläre, 6 eine chromophobe und 10 eine unklassifizierte Histologie. Die PD-L1-Expression im Tumor betrug in 18 Fällen <5%, in 11 Fällen ≥5% und war in 6 Fällen nicht verfügbar.

Nivolumab-Monotherapie: Teil A

Mit fünf Ansprechen bei 35 Patienten resultierte eine ORR von 14,3% mit zwei Komplettremissionen (CR). Die immunbezogene ORR betrug 22,9%. Die Ansprechraten für Patienten mit papillären, chromophoben und unklassifizierten Tumoren waren 5,3%, 17% bzw. 30%. Für jene mit sarkomatoidem Tumor betrug die ORR 33% (3/9) (Responder waren 2 Patienten mit unklassifiziertem und ein Patient mit papillärem Tumor). Unter den 18

Patienten mit einer PD-L1-Expression <5% war kein Responder. Dagegen hatten 27% der Patienten mit PD-L1 >5% und 33% der Patienten mit fehlendem PD-L1-Status angesprochen (Abb. 2). Die mediane Ansprechdauer betrug 20,3 Monate mit drei zum Zeitpunkt des Datenabschlusses fortlaufenden Ansprechen. Verschiedene Patienten wiesen Tumorschrumpfung ohne ein bestätigtes Ansprechen auf. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 4,0 (0,4–30,4) Monate; vergleichbar über alle histologischen Typen.

Salvage-therapie: Teil B

Einer der ersten 14 Patienten sprach auf die Salvage-NIVO/IPI an, was es

ermöglichte, diesen Arm auf die vollständige Stärke von 17 Teilnehmern aufzustocken. Dieser Patient blieb der einzige Responder ORR 1/17 (6%). Er hatte ein unklassifiziertes/nicht-sarkomatoides NZK und eine PD-L1-Expression von 1–5% im Tumor. Das mediane PFS betrug 2,8 (0,03–18,9) Monate. Bei 7 von 17 Patienten trat Toxizität auf; einer starb unter der Behandlung plötzlich aus ungeklärter Ätiologie. *Red. ◀*

Atkins MB, Jegede OA, Haas NB, et al. 2023. Phase II study of nivolumab and salvage nivolumab/ipilimumab in treatment-naïve patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma (HCRN GU16-260- Cohort B). J Immunother Cancer 11:e004780.

• Die Nivolumab-Monotherapie hat bei behandlungsnaiven Patienten mit nicht-klarzelligem Nierenzellkarzinom begrenzte Aktivität; die meisten Reaktionen mit 4 von 5 Ansprechen wurden bei Patienten mit sarkomatoidem und/oder unklassifiziertem Tumor beobachtet.

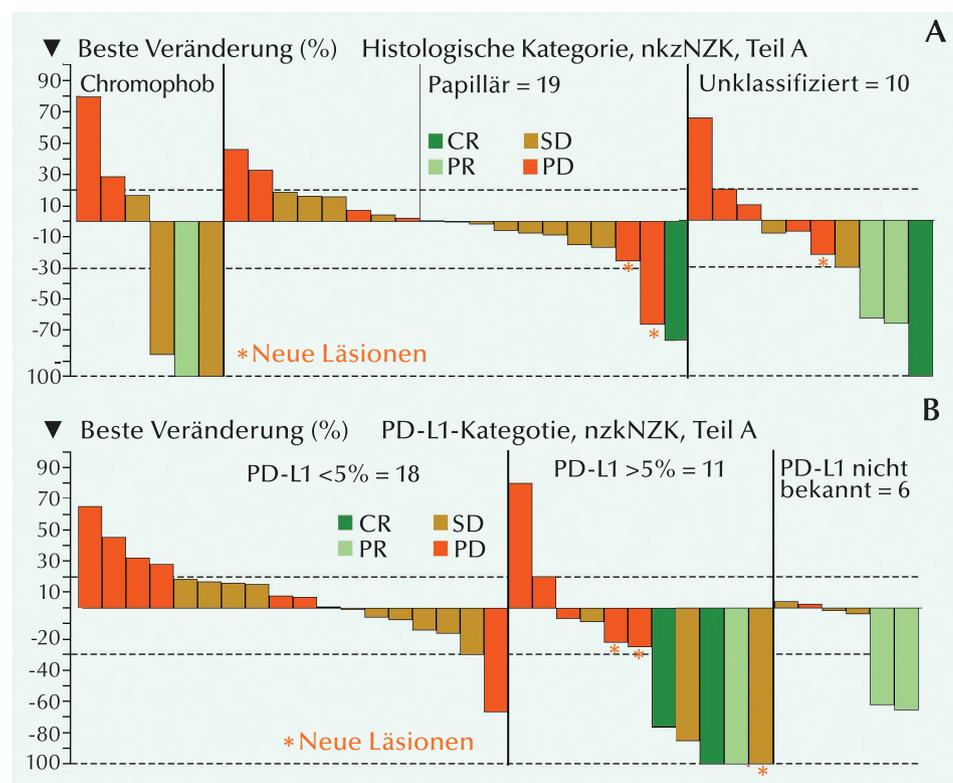


Abb. A, B: Maximale Tumorschrumpfung nach Histologie (A) und PD-L1-Status (B). CR=Komplettansprechen; nkcNZK=nicht-klarzelliges NZK; PD=progressive Krankheit; PR=partielles Ansprechen; SD=stabile Krankheit.

Metastasiertes Nierenzellkarzinom (mNZK)

Überleben nach Ansprechtiefe und Effektivität mit Lenvatinib plus Pembrolizumab versus Sunitinib

Das Ausmaß der Tumorschrumpfung wurde als ein Prädiktor des Überlebens bei fortgeschrittenem/metastasiertem NZK erachtet, einer Krankheit mit seit jeher ungünstigen Überlebensebenen. Aktuell sollte eine exploratorische Analyse des Gesamtüberlebens (OS) nach sechs Monaten Tumorsprechen und die Überlebensebenen in spezifischen Subgruppen bewertet werden.

• Für Patienten mit fortgeschrittenem NZK wurde mit Lenvatinib plus Pembrolizumab gegenüber Sunitinib eine verbesserte Effektivität erzielt.

„Landmark“-Analysen ergaben, dass das Tumorsprechen nach 6 Monaten mit längerem OS korrelierte.

In der Phase-3-Studie CLEAR zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen klarzelligen NZK waren die aktuell analysierten Patienten zu Lenvatinib plus Pembrolizumab (Lenva+Pembro) oder Sunitinib (Sun) randomisiert worden (n=355 bzw. 357). Zur Bewertung der Assoziation des OS mit der Tumorschrumpfung und dem progressiven Krankheitsstatus nach 6 Monaten wurden „Landmark“-Analysen durchgeführt. Das progressionsfreie Überleben (PFS), die Dauer des Ansprechens und die objektive Ansprechrate (ORR) wurden entsprechend der IMDC-Risikosubgruppe und nach dem Vorliegen der renalen Zielläsionen analysiert. Die Effektivität wurde von einem unabhängigen Überprüfungsgremium nach RECIST 1.1 bewertet.

„Landmark“-Analysen des OS entspr. der Tumorschrumpfung
Im Lenva+Pembro-Arm und im Sun-Arm wurden nach 6 Monaten bei 12,4% (n=44) bzw. 4,5% (n=16) der Patienten ein bestätigtes Komplettansprechen (CR) oder >75% Tu-

morschrumpfung registriert. In der 6-Monate-„Landmark“-Analyse war die OS-Wahrscheinlichkeit dieser Patienten mit bestätigtem CR nach 24 Monaten in beiden Behandlungsarmen jeweils 100%. Für Patienten mit Lenva+Pembro- und Sun-Behandlung sind die Ergebnisse der OS-Wahrscheinlichkeit entsprechend der Reduktion der Zielläsionen aus der 6-Monate-„Landmark“-Analyse in der **Abbildung** dargestellt. Nach 24 Monaten waren von ersteren 91,7% der Patienten am Leben, die eine Reduktion der Zielläsionen nach 6 Monaten um 100% oder um >75–<100% hatten. Im Sun-Arm war die OS-Wahrscheinlichkeit nach 24 Monaten bei 100%iger Reduktion 87,5%, und bei einer Reduktion >75–<100% waren es 60,0%.

Effektivität nach IMDC-Risikosubgruppen

Patienten mit intermediärem/ungünstigen IMDC-Risiko hatten mit Lenva+Pembro vs. Sun ein längeres PFS (median 22,1 vs. 5,9 Monate; HR, 0,36). Mit günstigem IMDC-Risiko waren es median 28,1 vs 12,9

Monate; HR 0,41. Das OS-Ergebnis war mit Lenva+Pembro- vs. Sun-Behandlung in den Subgruppe mit intermediärem wie auch der mit ungünstigem IMDC-Risiko vorteilhafter.

Das ORR war in den Subgruppen mit intermediärem/ungünstigem und günstigem Risiko mit Lenva+Pembro vs. Sun vorteilhafter (72,4% vs. 28,8%) bzw. 68,2% vs. 50,8%). Der entsprechende Anteil CR betrug 14,0% und 20,9% bzw. 3,9% und 4,8%.

Die Tumorschrumpfung war im Lenva+Pembro-Arm höhergradig als im Sun-Arm; ≥50% erreichten 61,9% bzw. 27,4%). Bei günstigem Risiko waren es 71,3% bzw. 37,7%, bei intermediärem Risiko 59,5% bzw. 22,4% und bei ungünstigem Risiko 51,6% bzw. 19,2% der bewertbaren Patienten.

Effektivität nach Vorkommen oder Fehlen von renalen Zielläsionen zu Baseline

Bei Patienten mit renalen Zielläsionen zu Baseline waren das PFS (median 22,1 vs. 7,5 Monate; HR 0,40), das OS (median nicht erreicht vs. 30,7 Monate; HR 0,44), und die ORR (71,8% vs. 27,0%; Odds Ratio 10,55), alle zugunsten der Behandlung mit Lenva+Pembro- vs. Sun. Ähnliche Ergebnisse zu PFS, OS und ORR wurden für Patienten ohne renale Zielläsionen erhalten. *Red. ◀*

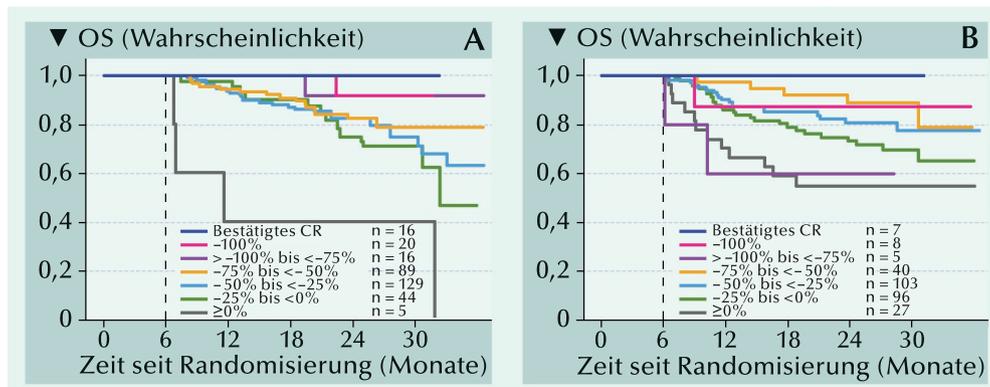


Abb.: Sechs-Monate-„Landmark“-Analyse des Gesamtüberlebens (OS) nach Ansprechtiefe vom unabhängigen Überprüfungsgremium nach RECIST 1.1 für die Behandlung mit (A) Lenvatinib plus Pembrolizumab und (B) Sunitinib.

Grünwald V, Powles T, Kopyltsov E, et al. 2023. Survival by depth of response and efficacy by international metastatic renal cell carcinoma database consortium subgroup with lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma: Analysis of the phase 3 randomized CLEAR study. Eur Urol Oncol S2588-9311(23)00028-7.

Metastasiertes Urothelkarzinom (mUC)

Effektivität und Sicherheit von Pembrolizumab nach bis zu 5-Jahren Follow-up

Immuncheckpoint-Inhibitoren sind eine Standardtherapie für Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom (mUC). Die Bestätigung der Dauerhaftigkeit des Ansprechens und das Erkennen weiterer Sicherheitssignale erfordern eine langfristige Nachbeobachtung.

In KEYNOTE-045 waren Patienten mit mUC, das unter Platin-enthaltender Chemo in den Progress gekommen war 1:1 zu Pembrolizumab (Pembro; n=266) und nach Ermessen des Untersucharztes zu Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunin (n=255) randomisiert worden. Primäre Endpunkte waren progressionsfreies Überleben (PFS) per RECIST V.1.1 durch einen verblindeten unabhängigen zentralen Review und das Gesamtüberleben (OS). In KEYNOTE-052 hatten 370 nicht für Cisplatin geeignete Patienten mit mUC in der Erstlinie Pembro erhalten.

Effektivität

KEYNOTE-045; medianes Follow-up 62,9 (58,6-70,9) Monate. Das OS für Pembro war länger als für Chemo (median 10,1 vs. 7,2 Monate; HR 0,71). Die 36- und 48-Monate-OS-Raten für Pembro betrug 20,7% bzw. 16,7% und für Chemo 11,0% bzw. 10,1%. Die 48-Monate-PFS-Rate betrug 9,5% für Pembro und 2,7% für Chemo. Die bestätigte ORR für Pembro betrug 21,9%; 27 Patienten (10,0%) erreichten ein Gesamtansprechen (CR) und 32 Patienten (11,9%) ein partielles Ansprechen (PR). Für die Chemo ergab sich eine ORR von 11,0% mit 8 (2,9%) CR und 22 (8,1%) PR. Sieben Patienten erfuhrten mit Pembro eine mehr als sechsfach längere mediane Dauer des Ansprechens (DOR) als mit Chemo (29,7 [1,6+ bis 60,5+] Monate [+ bedeutet keine progressive Krankheit zur Zeit der letzten Bewertung]) vs. 4,4 (1,4+ to 63,1+) Monate. Nach 36 Monaten sprachen 44,4% der Pembro-Responder und 28,3% der Chemo-Responder weiterhin an; nach 48 Monaten waren es 40,9% bzw. 28,3% (Abb. A).

In KEYNOTE-052 (medianes Follow-up 56,3 [51,2-65,3] Monate) betrug die bestätigte ORR in der Gesamtpopulation 28,9%. Eine CR oder eine PR wurde von 35 Patienten (9,5%) bzw. 72 Patienten (19,5%) erreicht. Die ORR was 46,0% für Patienten mit nur nodalen Metastasen (23/50 Responder) und 25,7% für Patienten mit Viszeralmetastasen (81/315 Responder).

Das mediane OS betrug allgemein 11,3 Monate. Die 48-Monate-OS-Rate war insgesamt 19,0%. Das mediane PFS betrug 2,5 Monate; 48-Monate-Rate, 10,3%.

In der Gesamtpopulation erreichte die mediane DOR 33,4 (1,4+ bis 60,7+) Monate (Abb. B). Die mediane DOR war nicht erreicht (Bereich 7,1+ bis 60,7+ Monate). Für 35 Patienten mit CR war die mediane DOR nicht erreicht und betrug für 72 Patienten mit PR 15,2 (1,4+ to 56,4+) Monate. Nach 36 Monaten hielt das Ansprechen bei insgesamt 44,8% der Patienten an. Nach 48 Monaten sprachen 39,4% der Patienten weiterhin an.

Von 103 bewertbaren Patienten mit einer kombinierten Positivscore (CPS) des PD-L1 ≥ 10 erfuhrten 72 (69,9%)

eine Größenreduktion der Zielläsionen von Baseline; bei 59 (57,3%) um 30%. Bei 152 bewertbaren Patienten mit einem PD-L1-CPS < 10 , waren es entsprechend 87 (57,2%); 58 (38,2%) um 30%.

Sicherheit

KEYNOTE-045. Unter allen behandelten Patienten hatten im Pembro- und Chemo-Arm 62,0% bzw. 90,6% der Patienten behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse teAE. Am häufigsten waren Pruritus, Fatigue und Übelkeit bzw. Alopezie, Fatigue und Anämie. Grade 3-5 teAE traten bei 16,9% bzw. 50,2% der Patienten auf; 7,1% bzw. 12,5% der Patienten brachen die Behandlung aufgrund von teAE ab.

Insgesamt 67,3% der Patienten in KEYNOTE-052 erfuhrten teAE; zumeist der Grade 1 oder 2. Grad 3-5 teAE betrafen 21,1% der Patient. Am häufigsten waren Hypothyroidismus, Pneumonitis, Colitis und schwere Hautreaktionen. Red. ◀

Balar AV, Castellano DE, Grivas P, et al. 2023. Efficacy and safety of pembrolizumab in metastatic urothelial carcinoma: results from KEYNOTE-045 and KEYNOTE-052 after up to 5 years of follow-up. Ann Oncol 34:289–299.

- Auch nach 5 Jahren Follow-up zeigte Pembrolizumab-Monotherapie eine dauerhafte Antitumorwirkung, sowohl im First-Line-Setting für Cisplatin-ungeeignete Patienten als auch in der Zweitlinie bei Patienten mit platinresistentem metastasiertem UC.

- Auch nach langfristiger Nachbeobachtung traten keine neuen Sicherheitssignale auf.

- Für Cisplatin-ungeeignete Patienten wird Pembrolizumab als Erstlinientherapie empfohlen.

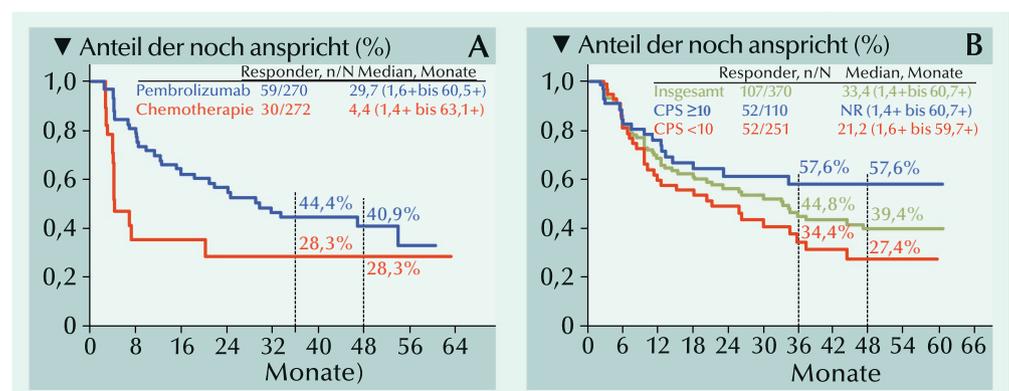


Abb. A, B: (A) Dauer des Ansprechens in KEYNOTE-045. (B) Dauer des Ansprechens in KEYNOTE-052.

Fortgeschrittenes Urothelkarzinom (aUC) Neues Prognosemodell für Patienten mit aUC, die in der Zweitlinie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren behandelt werden

Der auf dem ECOG-Performance-Status, dem Hämoglobin-Spiegel und dem Vorliegen von Lebermetastasen basierende Bellmunt-Risikoscore ist der bewährteste Prognose-Algorithmus für aUC-Patienten mit Progress nach platinbasierter Chemotherapie. Nach Einführung der Immuntherapie sollte ein verbessertes Prognosemodell für aUC-Patienten entwickelt werden, die in der Zweitlinie Atezolizumab erhalten.

• Mit Daten der SAUL-Studie wurde für Patienten mit fortgeschrittenem UC, die nach Platin eine Immuntherapie erhalten, ein Prognosemodell entwickelt und intern validiert.

• Dieses Modell stellt eine Verbesserung gegenüber dem Bellmunt-Algorithmus dar und könnte helfen, Patienten mit fortgeschrittenem UC für eine Zweitlinien-Immuntherapie auszuwählen.

In der prospektiven Phase-IIIb-Studie SAUL wurden aUC-Patienten mit Progress nach Cisplatin/Carboplatin-basierter Chemotherapie dreiwöchentlich mit Atezolizumab 1200 mg i.v. behandelt. Zur Entwicklung und internen Validierung eines Prognosemodells für das Gesamtüberleben (OS) wurden Cox-Regressionsanalysen, Bootstrap-Verfahren und Kalibrierung angewendet.

Baseline-Charakteristika

Von den in SAUL mit Atezolizumab behandelten 997 Patienten waren 936 (median 68 Jahre alt) für die Analyse geeignet; 99% mit reinem UC und 24% hatten den Primärtumor außerhalb der Blase. Nach einem medianen Follow-up von 12,6 Monaten, waren 515 Patienten (55%) gestorben; davon 91% aufgrund des UC. Das mediane OS betrug 8,7 Monate, das mediane progressionsfreie Überleben 2,2 Monate und die Gesamtansprechrate 13,6%.

Univariate Regressionsanalyse

Klinische Faktoren der ECOG-PS und nicht-nodale Metastasen, Laborparameter wie Anämie und alkalische Phosphatase (ALP) wie auch alle biologischen Marker, d.h. die PD-L1-Expression, die Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR) und der systemische Immumentzündungsindex (SII) standen mit OS im Zusammenhang.

Die Einbeziehung von PD-L1 in Prognosemodelle ist durch unterschiedliche Diagnose-Assays mit Ungenauigkeiten verbunden. Daher wurden Analysen mit und ohne PD-L1 durchgeführt. Sie sollten die Möglichkeit testen, PD-L1 wegzulassen, ohne die diskriminatorische Fähigkeit des Modells zu beeinträchtigen.

Multivariate Analyse

In der Cox-Regression blieben alle Faktoren des Bellmunt-Modells unabhängige Überlebensprädiktoren. Die Zeit seit der letzten Chemotherapie (TFLC), ALP, Knochenmetastasen und das NLR wurden auch in beiden Modellen beibehalten.

Bootstrap-Validierung und Modell-Entwicklung

Für beide Modelle wurden sieben in der multivariaten Analyse identifizierte Variable gewählt. Sechs davon (ECOG-PS, NLR, ALP, Lebermetastasen, TFLC und Hb) waren beiden Modellen gemeinsam, während die PD-L1-Expression oder Knochenmetastasen der jeweils siebente Faktor waren. Die Bootstrap-Ergebnisse entsprachen denen der ursprünglichen multivariaten Analysen und sprechen für eine erfolgreiche interne Validierung.

Bei der Entwicklung eines Risiko-Scores wurde jeder der sieben Variablen aufgrund vergleichbarer Hazard Ratios ein Punkt zugemessen. Das 8-Stufenmodell ergab mit oder ohne PD-L1 eine klare prognostische Unterscheidung mit ähnlichen c-Indizes von 0,728 bzw. 0,725. Die für Optimismusverzerrung Bootstrap-basiert adjustierten c-Indizes waren für die beiden Modelle ebenfalls ähnlich: 0,726 bzw. 0,723. Der c-Index blieb im Wesentlichen unverändert, wenn das Modell ohne PD-L1 auf die 828 Patienten beschränkt wurde, von denen die PD-L1-Expression bekannt war. Auf Grundlage dieser Ergebnisse wurde das Modell ohne die Einbeziehung von PD-L1 weiter untersucht.

Da einige der acht Gruppen nur eine geringe Anzahl Patienten beinhalteten, wurde das Modell auf vier Risiko-Kategorien vereinfacht: 0–1, 2, 3–4 und 5–7 Prognosefaktoren. Mit einem medianen OS von 18,6, 10,4, 4,8 und 2,1 Monaten für 0–1, 2, 3–4 bzw. 5–7 Risikofaktoren blieb die prognostische Unterscheidung mit diesem Modell erhalten (Abb.).

Mit den Bellmunt-Risiko-Faktoren (ECOG-PS, Hb, Lebermetastasen) ergab sich in dieser Studie ein c-Index von 0,685. Die mit dem c-Index von 0,725 des neuen 7-Faktor-Modells erreichte Erhöhung um 0,04 ($p < 0,001$) ist geeignet, die prognostische Trennung zu verbessern. *Red. ◀*

Bamias A, Merseburger A, Loriot Y, et al. 2023. New prognostic model in Patients with advanced urothelial carcinoma treated with second-line immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 11:e005977.

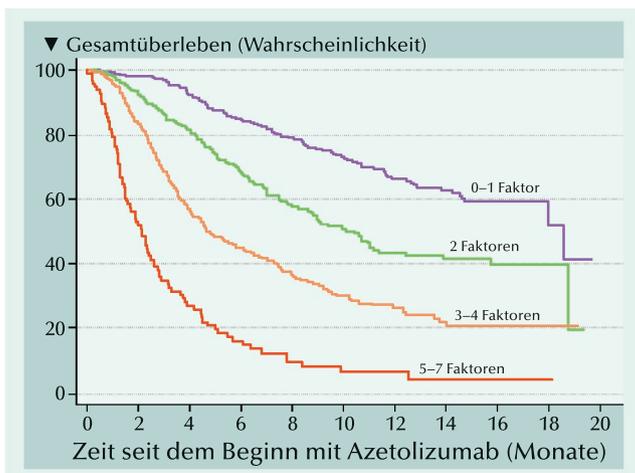


Abb.: Zusammenhang zwischen dem Gesamtüberleben und der Risikostratifizierung nach dem vierstufigen Modell.

Muskelinvasiver Blasenkrebs

Im Immunzell-Infiltrat vertretene tumorassoziierte Makrophagen und regulatorische T-Zellen beeinflussen die Prognose

Muskelinvasiver urothelialer Blasenkrebs (MIBC) wird mit eingeschränkten Ansprechraten auf systemische Therapien, mit Rezidivrisiko und mit Tod in Zusammenhang gebracht. Sein Ansprechen auf Chemo- und Immuntherapien und das Ergebnis stehen mit tumorinfiltrierenden Immunzellen im Zusammenhang. Anhand des Profils der Immunzellen in der Tumormikroumgebung sollten beim MIBC die Prognose und das Ansprechen auf eine adjuvante Chemotherapie erkannt werden.

In der Studie wurden an Tumor-Gewebeprobe, die von 101 MIBC-Patienten bei der radikalen Zystektomie erhalten worden waren, ein Multiplex-Immunhistochemie (IHC)-Profiling und die Quantifizierung von Immun- und Stromazellen vorgenommen.

Überlebensanalysen

Die Bestimmung der Überlebensraten erfolgte nach einem medianen Follow-up von 66 Monaten. Vierunddreißig Patienten hatten zumindest zwei Zyklen einer adjuvanten Chemotherapie erhalten.

Prädiktive Faktoren wie das Tumor- und Nodalstadium wie auch die Anwendung einer adjuvanten Chemotherapie waren signifikant mit dem OS assoziiert. Mit und ohne adjuvante Chemotherapie wurde ein medianes OS von 32 bzw. 11 Monaten erreicht ($p=0,005$). In univariater Überlebensanalyse hatten Patienten mit einer hohen Konzentration an Treg ein vermindertes Todesrisiko (HR 0,17; $p=0,04$) und Patienten mit einer hohen Konzentration an Makrophagen dagegen ein erhöhtes Todesrisiko (HR 4,0; $p=0,01$). Reichliche Vorkommen der Treg, der Makrophagen und der proliferierenden Immunzellen (CD45⁺, Ki67⁺) wurden im multivariaten Cox-Regressionsmodell jeweils als ein unabhängiger Prognosefaktor bestätigt.

Die Ergebnisse wurden auch durch das Verhältnis der Makrophagen mit CD3⁺-T-Zellen bestätigt. Patienten mit einem Verhältnis <50 hatten ein medianes OS von 30 Monaten vs. 9,5 Monate bei einem Verhältnis ≥ 50 [p (Logrank) = 0,008].

Clusterbildung entsprechend der Makrophagen- und Treg-Infiltration der Tumore

Die Tumor-Gewebeprobe wurden anhand eines k-Means-Algorithmus für regulatorische T-Zellen (Treg)- und Makrophagen-Infiltration in 3 Cluster unterteilt. Dazu wurde ihr Verhältnis zu allen ausgezählten Zellen auf einem Spot des Microarrays verwendet. In Cluster 1 kamen 10 Patienten mit hohen Treg, in Cluster 2 kamen 16 Patienten hoher Makrophagen-Konzentration und geringeren Treg und in Cluster 3 mit 75 Patienten waren Treg und Makrophagen niedrig. Cluster 3 war mit Fibroblasten angereichert. Histologische Subtypen wie mikropapilläre, neuroendokrine, plasmazytoide oder sarkomatoide Tumore kamen gehäuft im immundepletierten Cluster 3 vor.

Die Patienten in Cluster 2 mit einer hohen Dichte an Makrophagen hatten mit median 11 Monaten die deutlich geringste Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens. Die höchste Wahrscheinlichkeit bestand

in Cluster 1 mit median 82 Monaten OS. Im Immunzell-dezimierten Cluster 3 lag die Wahrscheinlichkeit des Überlebens bei median 35 Monaten (Abb. A). Vergleichbare Unterschiede des OS bestanden auch, wenn nur Patienten berücksichtigt wurden, die nach der radikalen Zystektomie eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten (Abb. B).

Durch Kombinieren der Cluster mit anderen Prognosefaktoren (adjuvante Chemotherapie, Tumor- und Nodalstadium) ließ sich deren Einfluss auf das Überleben bestätigen: Im multivariaten Cox-Regressionsmodell ergab sich für Cluster 2 vs. Cluster 1 ein HR von 3,5; ($p=0,05$) und für Cluster 2 vs. Cluster 3 ein HR von 2,4; ($p=0,006$). Das OS für die Patienten in Cluster 1 unterschied sich nicht signifikant von dem für die Patienten in Cluster 3. Red. ◀

• Beim MIBC sind die Konzentrationen der Treg und der Makrophagen unabhängige Prädiktoren der Prognose und spielen eine bedeutsame Rolle in der Tumormikroumgebung.

• Beim MIBC deutet eine Infiltration tumorassoziiertter Makrophagen mit und ohne adjuvante Chemotherapie auf ein verkürztes Überleben hin.

Koll FJ, Banek S, Kluth L, et al. 2023. Tumor-associated macrophages and Tregs influence and represent immune cell infiltration of muscle-invasive bladder cancer and predict prognosis. J Translat Med 21:124.

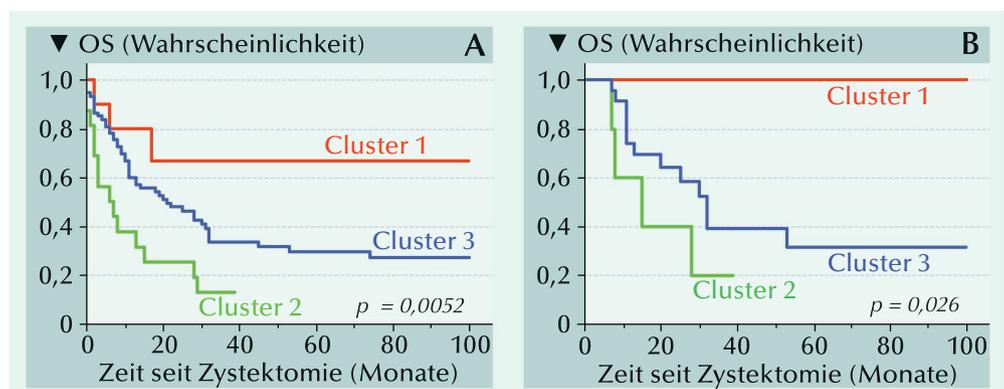


Abb. A, B: Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens aller Patienten (A) und der Patienten, die zumindest zwei Zyklen einer adjuvanten Chemotherapie erhalten hatten (B). Das Überleben der Patienten im Cluster 2 mit hoher Makrophagen-Infiltration war signifikant am ungünstigsten.

Fortgeschrittenes Urothelkarzinom Avelumab: Erstlinien-Erhaltungstherapie plus Best Supportive Care versus alleine Best Supportive Care

Avelumab hatte in JAVELIN Bladder 100 als Erstlinien-Erhaltung plus bestmögliche unterstützende Behandlung (BSC; Best Supportive Care) das Gesamtüberleben (OS signifikant verlängert; versus BSC alleine bei Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom (UC) ohne Progress mit Erstlinien Platin-enthaltender Chemotherapie. Von Patienten berichtete Ergebnisse (PRO; Patient Reported Outcomes) mit Avelumab plus BSC versus BSC alleine wurden bewertet.

• Bei Patienten mit fortgeschrittenem UC ohne Progress unter einer Platin-enthaltenden Erstlinien-Chemotherapie verlängerte die Zugabe von Avelumab zur Erstlinien-Erhaltungstherapie mit BSC das OS mit relativ geringer Auswirkung auf die Lebensqualität.

• Dies zeigt, dass der Einfluss von Avelumab auf die QoL im Vergleich zu BSC alleine minimal zu sein scheint und den signifikanten Überlebensbenefit nicht aufhebt.

In der Phase-3-Studie wurde bei 700 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC ohne Progress mit Gemcitabin plus Cisplatin oder Carboplatin die Erhaltungstherapie mit Avelumab plus BSC gegenüber BSC alleine bewertet. Die PRO waren ein sekundärer Endpunkt.

Bewertungen wurden mit dem National Comprehensive Cancer Network/Functional Assessment of Cancer Therapy Bladder Symptom Index-18 (FBISI-18) und dem fünfstufigen EuroQol EQ-5D (EQ-5D-5L) analysiert. Die Zeit bis zur Verschlechterung (TTD; vorgegebene Definition: Eine 3-Punkte-Abnahme von Baseline in der physischen FBISI-18-Subskala krankheitsbezogene Symptome bei zwei aufeinanderfolgenden Bewertungen) wurde anhand von Kaplan-Meier-Schätzungen bewertet.

Zu Baseline (d.h. nach Beendigung der Chemotherapie aber vor dem Beginn der Erhaltungstherapie) waren die FBISI-18-Gesamtscores

in der Gesamtpopulation zwischen dem Avelumab-Arm und dem Kontrollarm ähnlich. Im Behandlungszeitraum, variierten die FBISI-18 Gesamtscores im Verhältnis zu Baseline; mit Schwankungen zwischen den Untersuchungsterminen. Für die Subskalen wurden ähnliche Resultate registriert. Die Veränderungen bei den Antworten von Baseline bis zum Zyklus 12 waren für die 16 Punkte vergleichbar (z.B. für „Ich bin fähig, das Leben zu genießen“ und „Ich bin mit meiner momentanen Lebensqualität zufrieden.“ die die FWB-Subskala umfassen). Potenzielle Unterschiede der Veränderungen des Ansprechens wurden für folgende Punkte ermittelt: „Ich habe Schmerzen“ und „Mich besorgen die Nebenwirkungen der Behandlung.“

In gemischten Modellanalysen über alle Behandlungszyklen, wurden zwischen den Armen keine klinisch bedeutsamen Unterschiede bezüglich der mittleren FBISI-18 Gesamtscores (Avelumab, 52,51;

Kontrollen, 52,41) oder in Subskalen nachgewiesen (Abb.). In Post-hoc-Analysen jedes FBISI-18-Punktes anhand von Logit Modellen, waren die Antworten zu: „Ich bin besorgt, dass sich mein Zustand verschlechtert“ zugunsten des Avelumab-Arms vs. dem Kontrollarm ($p < 0,05$; Odds Ratio, 0,61; $p = 0,04$). In linearen gemischten Modellanalysen jedes FBISI-18-Punktes „Ich habe Schmerzen“ begünstigte der Mittelwert wiederum die Behandlung mit Avelumab (3,15 vs. 2,97; $p = 0,01$), während das errechnete Mittel bei der Frage „Mir machen die Nebenwirkungen der Behandlung zu schaffen“ den Kontrollarm bevorteilte (3,32 vs. 3,58; $p < 0,001$). Bei anderen Punkten waren die Scores zwischen den Armen vergleichbar. Die mittleren EQ-5D-5L-Index-Scores waren zu Baseline in beiden Armen ähnlich (Avelumab, 0,81 vs. Kontrolle, 0,79) und blieben über die Zeit stabil. Bei allen Analysen, waren die Ergebnisse beider Instrumentarien für die PD-L1⁺- und Gesamtpopulation ähnlich.

In einer vorgegebenen Analyse der TTD in der DRS-P-Subskala des FBISI-18, bei der Progression oder Tod nicht als Ereignisse zählen, war die mediane TTD in der Gesamtpopulation im Avelumab-Arm nicht erreicht und betrug 13,8 Monate im Kontrollarm; das HR betrug 1,26 (zweiseitiges $p = 0,2$). Red. ◀

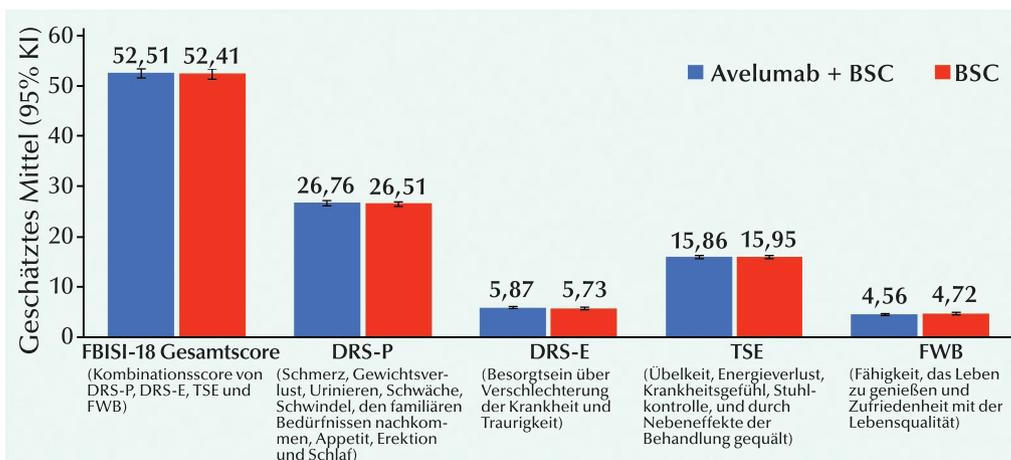


Abb. 1: FBISI-18-Analysen in der Gesamtpopulation. Gemischte Modellanalysen des Gesamtscores und der Subskalen vor dem Behandlungsende.

Grivas P, Kopyltsov E, Su P-J, et al. 2023. Patient-reported outcomes from JAVELIN bladder 100: Avelumab first-line maintenance plus best supportive care versus best supportive care alone for advanced urothelial carcinoma. Eur Urol 83:320–328.

Hochrisiko-muskelinvasives Urothelkarzinom

Analyse des krankheitsfreien Überlebens nach PD-L1-Expression als kombinierter Positivscore und als Tumorzellscore

In der Studie CheckMate 274 war ein verbessertes krankheitsfreies Überleben (DFS) mit adjuvantischem Nivolumab versus Placebo bei Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom (MIUC) nachgewiesen worden, die ein hohes Rezidivrisiko nach radikaler Operation hatten. Das galt sowohl für die Intent-to-Treat (ITT)-Population und die Untergruppe Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$.

In CheckMate 274 waren insgesamt 709 Patienten 1:1 zu Nivolumab 240 mg oder Placebo alle 2 Wochen i.v. für ≤ 1 Jahr adjuvanter Behandlung randomisiert worden. Bei einem medianen Follow-up von 30 Monaten in der ITT-Population wurde eine exploratorische Post-hoc-Analyse des DFS nach Behandlungsgruppe unternommen. In ihr wurde der Bezug zu den quantifizierbaren kombinierten Positivscore (CPS) (PD-L1-Expression in Tumorzellen und Immunzellen) und Tumorzellscore (TCS) (PD-L1-Expression in Tumorzellen) zu Baseline hergestellt. Die Tumorproben mit quantifizierbaren CPS und TCS wurden analysiert.

Patienten

Von den 709 Patienten in der ITT-Population, hatten 629 (89%) zu Baseline sowohl quantifizierbare CPS als auch TCS (Nivolumab, n=315; Placebo, n=314). Von ihnen hatten 557 (89%) einen CPS ≥ 1 (Nivolumab, n=281; Placebo, n=276), 72 (11%) hatten einen CPS < 1 (Nivolumab, n=34, Placebo, n=38), 249 (40%) hatten einen TCS $\geq 1\%$ (Nivolumab, n=124; Placebo, n=125) und 380 (60%) hatten einen TCS $< 1\%$ (Nivolumab, n=191; Placebo, n=189). Von den 380 Patienten mit TCS $< 1\%$, hatten 309 (81%) einen CPS ≥ 1 .

Die Baseline-Charakteristika für Patienten mit einem CPS ≥ 1 waren zwischen den Behandlungsgruppen weitgehend ausgeglichen. Für Patienten mit einem CPS < 1 war die Verteilung der Baseline-Charakteristika bis auf wenige Ungleichgewichte sehr ähnlich.

Krankheitsfreies Überleben

Das mediane Follow-up (die Zeit zwischen Randomisierung und dem letzten bekannten erlebten Datum für alle randomisierten Patienten mit zu Baseline quantifizierbaren TC und CPS sowie ohne ein DFS- oder OS-Ereignis) betrug 30 Monate. Für Patienten mit einem CPS ≥ 1 betrug das mediane DFS 25 Monate mit Nivolumab und mit Placebo (Abb. 1). Das Hazard Ratio (HR) für Krankheitsrezidiv oder Tod betrug 0,62. Für Patienten mit einem CPS < 1 betrug das mediane DFS 6,4 Monate (n=34) mit Nivolumab und 8,4 Monate (n=38) mit Placebo. Das HR für Krankheitsrezidiv oder Tod betrug 1,22 (Abb. 2).

Für Patienten mit einem TCS $\geq 1\%$, war das mediane DFS mit Nivolumab nicht erreicht und betrug mit Placebo 8,4 Monate. Nach 6 und 12 Monaten waren im Nivolumab-Arm 75% bzw. 69% Patienten und 56% bzw. 45% im Placeboarm krankheitsfrei am Leben.

Für Patienten mit einem TCS $< 1\%$ betrug das mediane DFS mit Nivolumab 17 Monate und mit Placebo 9,6 Monate. Nach 6 und 12 Monaten waren im Nivolumab-Arm 74% bzw. 60% der Patienten und 63% bzw. 45% der Patienten im Placeboarm krankheitsfrei am Leben (HR 0,80).

Patienten mit TCS $< 1\%$ und einem CPS ≥ 1 (81% aller Patienten mit TCS $< 1\%$) erreichten mit Nivolumab ein medianes DFS von 19 Monaten und 10 Monate mit Placebo. Das HR für Krankheitsrezidiv oder Tod war 0,73. Nach 6 und 12 Monaten waren 78% bzw. 65% der Patienten im Nivolumab-Arm und 64% bzw. 46% der Patienten im Placeboarm krankheitsfrei am Leben (HR 0,80). Red. ◀

• Die meisten Patienten hatten einen CPS ≥ 1 und die Patienten mit einem TCS $< 1\%$ hatten mehrheitlich einen CPS ≥ 1 .

• Ein günstigeres DFS hatten Patienten mit Nivolumab vs. Placebo erreicht, die einen TCS $\geq 1\%$, einen CPS ≥ 1 oder einen TCS $< 1\%$ aber einen CPS ≥ 1 hatten.

• Auch die meisten Patienten mit einem TCS $< 1\%$ können von der adjuvanten Behandlung mit Nivolumab für Hochrisiko-MIUC nach radikaler Resektion profitieren, sofern sie einen CPS ≥ 1 haben.

Galsky MD, Bajorin DF, Witjes JA, et al. 2023. Disease-free survival analysis for Patients with high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma from the randomized CheckMate 274 trial by PD-L1 combined positive score and tumor cell score. Eur Urol 83:432–440.

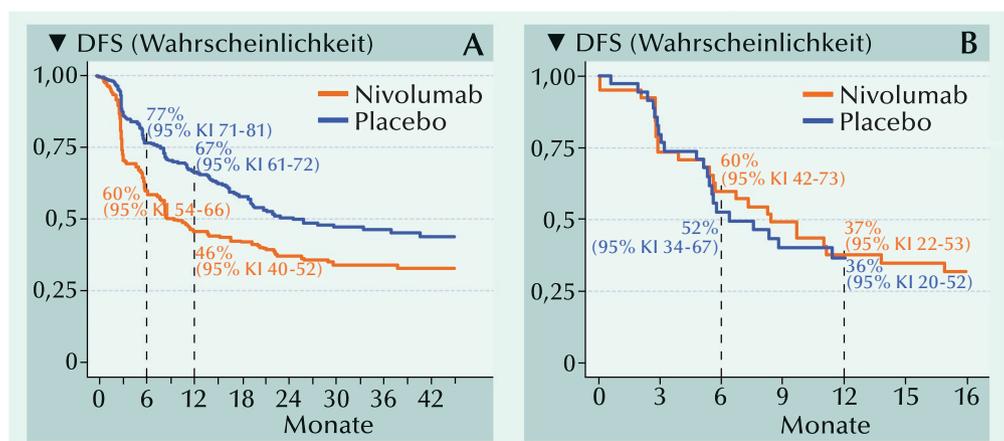


Abb.: A – Kaplan-Meier-Plot des krankheitsfreien Überlebens (DFS) für Patienten mit einem CPS ≥ 1 (alle Patienten mit quantifizierbaren CPS und TCS zu Baseline). B – Kaplan-Meier-Plot des DFS für Patienten mit einem CPS < 1 .

Long COVID und das Risiko für erektile Dysfunktion bei von milder bis moderater COVID-19 genesenen Patienten

Bei männlichen Patienten mit Coronavirus-Erkrankung 2019 (COVID-19) waren im Vergleich zu gesunden Männern abgefallene Serum-Testosteronspiegel festgestellt worden. Ein niedriger Testosteronspiegel steht in Verbindung mit der Entwicklung von erektiler Dysfunktion (ED).

- Bei männlichen Patienten kann sich LongCovid-induzierte ED entwickeln.
- Verminderte Testosteron- und LH-Spiegel weisen auf eine Störung der hypothalamisch-hypophysären-adrenalen Achse hin.
- Bei Long-Covid-Patienten bedarf die Aufklärung der ursächlichen Verbindung zwischen COVID-19 und ED der eingehenden Recherche.

In der aktuellen Fallkontrollstudie wurden 39 Patienten im Alter von 31-47 Jahren mit ED drei Monate nach der Genesung von milder bis moderater COVID-19-Pneumonie und 20 gesunde Kontrollprobanden untersucht. Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) und SARS-CoV-2-Antikörper-Tests dienten der Identifizierung von frühen und späten COVID-19-Infektionen. Der Sexual Health Inventory (SHIM)-Score diente zur Messung der erektilen Funktion bei Patienten und Kontrollen.

Bei den Long-Covid-Patienten mit ED wurden in der aktuellen Untersuchung höhere Blutdruckprofile als bei den Kontrollen registriert

($p < 0,01$). Nur bei der Pulsamplitude (PP) war der Unterschied statistisch nicht signifikant ($p = 0,06$). Patienten mit Long-Covid hatten Anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörper und waren mit anderen Komorbiditäten wie Hypertonie (23,07%) oder Asthma (7,69%) behaftet. Im Vorfeld der Untersuchung waren die meisten Patienten ($n=30$) Responder auf Phosphodiesterase-Inhibitoren; neun waren Non-Responder.

Bei Long-Covid-Patienten mit ED war der Gesamttestosteron (TT)-Spiegel niedriger als bei den Kontrollen ($18,52 \pm 6,95$ vs. $22,95 \pm 5,91$ nmol/l, ($p = 0,01$). Ein vergleichbarer Trend ließ sich für das freie Testosteron (FT) und den freien Andro-

rogenindex ($p = 0,001$) feststellen. Der Spiegel des Follikel-stimulierenden Hormons unterschied sich nicht signifikant ($p = 0,07$), doch der Spiegel des Luteinisierungshormons war bei LC-Patienten mit ED erhöht. Long-Covid-Patienten mit ED hatten einen niedrigeren SHIM-Score als die Kontrollen ($18,56 \pm 2,75$ vs. $23,98 \pm 1,64$, $p < 0,0001$). Überdies waren die SHIM-Scores bei Long-Covid-Patienten mit ED mit einem niedrigem TT- (OR, 2,18, $p = 0,30$), einem niedrigem FT- (Odds Ratio [OR] 4,62, $p = 0,09$), und einem hohen LH-Spiegel (OR 1,33, $p = 0,76$) assoziiert.

Red. ◀

Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alarfaj SJ, et al. 2023. Long COVID and risk of erectile dysfunction in recovered Patienten from mild to moderate COVID-19. Sci Rep 13, 5977.

Männer mit Symptomen eines Late-Onset-Hypogonadismus Assoziation des IPSS mit dem Lebensqualität-Index für LUTS und Aging-Males-Symptoms-Score

Patienten mit Altershypogonadismus (LOH) leiden zwar häufig an Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS), doch diese sind bei den LOH-Symptomen nicht berücksichtigt. Die Beziehung der Aging-Males-Symptoms-Skala (AMS) und dem International Prostate Symptom Score (IPSS) mit der Lebensqualität (QoL)-Index wurde bislang nicht untersucht. Aktuell wurde die Beziehung des IPSS und dem QoL-Index mit verschiedenen Faktoren einschließlich der AMS bei Patienten mit LOH-Symptomen analysiert.

In die Analyse gingen Daten von 1.688 Männern mit LOH Symptomen ein. Deren Alter, die Scores aus verschiedenen Fragebögen einschließlich des AMS, endokrine Variable und der Serum-PSA-Spiegel wurden als mit dem IPSS im Zusammenhang stehende Faktoren bewertet. Das betraf auch Faktoren die mit dem QoL-Index (Leidensdruck 0-6) assoziiert sind. Die gleichen Analysen wurden gesondert für 187 Patienten mit niedrigem Serum-Testosteronspiegel ($< 3,0$ ng/ml) wiederholt. Für den QoL-Index wurden Assoziati-

onen mittels Trendanalysen stufenweise durchgeführt.

Patienten mit LOH-Symptomen

Das mittlere Alter der Patienten betrug $48,5 \pm 11,1$ Jahre. Ihr mittlerer Sexual Health Inventory for Men (SHIM)-Score von $12,1 \pm 6,7$ und ihr mittlerer Score für die Erektionshärte (EHS) von $2,6 \pm 1,1$ bedingten die Einstufung der ED als mild bis moderat. Der LOH galt bei einem mittleren AMS-Score von $40,3 \pm 12,5$ als moderat. Bei einem Beck Depression Inventory (BDI)-Score von $12,3 \pm 8,1$ lag milde Depression vor. Mit einem

mittleren IPSS von $7,7 \pm 6,3$ und dem mittleren QoL-Index von $2,7 \pm 1,6$ wurden LUTS als moderat eingestuft. Der mittlere Gesamttestosteron-Spiegel betrug $5,2 \pm 2,2$ ng/ml. Der mittlere PSA-Wert lag mit $1,2 \pm 1,3$ ng/ml im Normbereich.

In univariater Analyse waren das Alter, der SHIM-Score, der EHS, der BDI und der AMS-Score wie auch das PSA unabhängig mit dem IPSS assoziiert. Das Alter ($p < 0,001$), der EHS ($p = 0,044$) und der AMS-Score ($p < 0,001$) blieben auch in multivariater Analyse als unabhängige Faktoren mit dem IPSS assoziiert. Männer

mit einem höheren Score für den QoL-Index waren signifikant älter (pTrend <0,001). Der Anstieg des QoL-Index stand mit einem niedrigeren SHIM-Score (pTrend <0,001) und niedrigeren EHS (pTrend <0,001) und BDI (pTrend <0,001) sowie einem höheren AMS-Score (pTrend <0,001) im Zusammenhang. Männer mit einem höheren Grad des QoL-Index hatten auch signifikant niedrigere Konzentrationen von Dehydroepiandrosteron-Sulfat (pTrend <0,001) und Insulin-ähnlichem Wachstumsfaktor 1 (pTrend=0,006) im Serum wie auch einen höheren Serum-PSA-Spiegel (pTrend <0,008). Mit zunehmendem QoL-Index stieg der AMS-Score signifikant an (pTrend <0,001).

Patienten mit LOH-Symptomen und einem niedrigen Serum-Testosteronspiegel

In univariater Analyse zählten Alter (p=0,003), der SHIM-Score (p=0,004), die Erektionshärte (p=0,046), der BDI (p<0,001) und der AMS-Score (p<0,001) zu den Faktoren mit Auswirkung auf den IPSS. Dagegen bestand zwischen endokrinen Variablen oder dem PSA-Spiegel keine Assoziation mit dem IPSS.

In multivariater Analyse mit symptomatischen Faktoren als unabhängige Variablen (nach Weglassen des SHIM-Scores) blieben nur das Alter (p=0,043) und der AMS-Score (p<0,001) als unabhängige mit dem IPSS im Zusammenhang stehende Faktoren. Auch in der Analyse der Patienten mit niedrigem Serum-Testosteronspiegel, waren Männer mit einem höheren QoL-Index signifikant älter (pTrend=0,009). Auch ein höherer QoL-Index war mit einem niedrigeren SHIM- (pTrend=0,008), einem höheren BDI- (pTrend=0,002) und einem höheren AMS-Score (pTrend<0,001) assoziiert. Der AMS-Score stieg nach Adjustierung für die statistisch signifikanten Faktoren (Alter sowie SHIM- und BDI-Scores) mit anwachsendem QoL-Index signifikant an (pTrend=0,005). *Red.* ◀

- **Erstmals wurde eine direkte, enge Beziehung zwischen dem AMS-Score und dem IPSS mit dem QoL-Index bei Patienten mit LOH-Symptomen nachgewiesen.**
- **Dies kann zur Klärung der kontrovers diskutierten Frage beitragen, ob LUTS unter einer Androgendeprivationstherapie durch Schrumpfen des Prostatavolumens und durch den reduzierten Testosteronspiegel via LOH eher zur Besserung bzw. eher zur Verschlechterung neigen.**
- **Patienten, die über LOH-Symptome klagen, sollten detailliert nach LUTS befragt werden.**
- **Umgekehrt ist bei Patienten, die über LUTS klagen, ist die Frage nach möglichen LOH-Symptomen angezeigt.**

Tsuru T, Tsujimura A, Mizushima K, et al. 2023. International prostate symptom score and quality of life index for lower urinary tract symptoms are associated with aging males symptoms rating scale for late-onset hypogonadism symptoms. World J Mens Health 41:101–109.

Anzeige
testogel
1/2 S. hoch

105x 280

FREIANZEIGE

Rezüm-Wasserdampftherapie in der Behandlung von LUTS

Rezüm ist eine minimalinvasive operative Behandlung für Patienten mit Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS) bezogener benigner Prostatavergrößerung.

In der retrospektiven Studie wurden Patienten analysiert, die sich zwischen 2018 und 2020 aufgrund Medikamenten-refraktärer moderater bis schwerer LUTS dem Rezüm-Verfahren unterzogen hatten. Die Ergebnisse wie Symptom-Scores (International Prostate symptoms Score [IPSS], IPSS-Lebensqualität [IPSS-QoL]), maximaler Harnfluss (Q_{max}), Residualvolumen (PVR) und Prostatavolumen (PVol) wurden bewertet.

Im Beobachtungszeitraum waren 92 Patienten behandelt worden. Ihr mittleres Alter hatte 70,9±9,8 Jahre betragen. Die mittlere Prostatagröße war zu Baseline mit 65,4±32,5 cm³ bestimmt worden. Vor der Intervention benötigten 26 Patienten einen Katheter. Das mittlere Follow-up betrug 137±55 Tage.

Die Patienten hatten im Durchschnitt 8–9 Wasserdampf-Injektionen (Bereich 2 bis 18) erhalten. Bei 51 Patienten wurde der mediane Prostatalappen behandelt. Der mittlere Krankenhausaufenthalt betrug 3,43±1,73 Tage. Die Entlassung erfolgte in 66 Fällen ohne Katheter. Neun Patienten wurden mit einem transurethralem Katheter und 17 Patienten mit einem suprapubischen Katheter entlassen. Alle Katheter konnten innerhalb der ersten sechs Wochen nach der Behandlung entfernt werden. Von Patienten berichtet, verbesserten sich LUTS nach IPSS und QoL-Score bewertet signifikant. Der IPSS verbesserte sich um 50% von 19,3±6,1 auf 9,7±6,4 Punkte ($p<0,001$, n=35). Damit verbesserte sich der QoL-Score um 53% von 4,1±1,2 to 1,9±1,2 Punkte ($p<0,001$, n=35). Der mittlere Q_{max} verbesserte

sich von 10,6±4,2 auf 17,9±9,3 ml/s ($p=0,003$, n=20). Das PVR verringerte sich von 175±194 ml auf 39±62 ml ($p=0,007$, n=20). Prostatavolumen verringerte sich signifikant von 73,9±41,2 auf 44,9±29 cm³ ($p=0,024$, n=17). In der Subgruppe präoperativ Katheter-abhängiger Patienten war nur die Verbesserung der QoL statistisch signifikant (4,6 auf 1,3, $p<0,001$, n=7). Eine Subgruppe Patienten mit großem Prostatavolumen <80 cm³ vor der Intervention erfuhr ebenfalls eine Verbesserung der QoL (3,9 auf 2, $p=0,003$, n=9) wie auch eine Abnahme des Volumens um 40% (122,7 cm³ auf 73,4 cm³, $p=0,008$, n=6). Red. ◀

Winkler T, von Klot CAJ, Madersbacher S, et al. 2023. Rezüm water vapor thermal therapy for treatment of lower urinary tract symptoms: A retrospective single-centre analysis from a German high-volume centre. PLoS One 18: e0279883.

- Die Rezüm-Therapie ist sicher und effektiv.

- Sie kann als eine praktikable Behandlungsoption für BPH bezogene LUTS betrachtet werden.

Effekt von Harnverhalt auf das operative Ergebnis einer Holmium-Laser-Enukleation bei benigner Prostatahyperplasie

Die Auswirkung von Harnverhalt (UR) auf die Holmium-Laser-Enukleation der Prostata (HoLEP) wurde bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) und Symptomen des unteren Harntrakts untersucht.

In der retrospektiven Analyse der Daten einer prospektiven Kohorte Patienten (n=903), die sich der HoLEP unterzogen hatten, wurden perioperative Faktoren wie der International Prostate Symptom Score (IPSS), der überaktive Blase (OAB)-Symptom-Score, das PSA, urodynamische Befunde und Uroflowmetrie-Ergebnisse befundet.

In der Kohorte hatten 732 Patienten keine UR, 135 hatten präoperativ einen akuten UR (AUR) und 36 Patienten chronischen UR (CUR).

Als perioperativer Detrusordruck bei maximalem Harnfluss wurde in den Gruppen ohne UR, mit AUR und CUR im Mittel 64,4, 74,3 bzw. 77,7 cmH₂O ($p<0,001$) gemessen. Als mittlere Maximalflussrate (Q_{max}) wurden 7,6, 6,6 bzw.

4,8 ml/s ($p<0,001$) registriert. Mit UR war die Prostata deutlich größer als ohne UR. Auch der mittlere Blasenauslassobstruktionsindex war in den UR-Gruppen signifikant am höchsten. Das Auftreten eines unteraktiven Detrusors war in der AUR- und der CUR-Gruppe verbreiteter als in der Gruppe ohne UR. Harn-drang war ohne UR signifikant höher als in den UR-Gruppen.

Der mittlere präoperative Q_{max} war in der AUR- und der CUR-Gruppe signifikant niedriger als in der Gruppe ohne UR. Das mittlere präoperative Restharnvolumen (PVR) wies beträchtliche Unterschiede auf. In der CUR-Gruppe war es am höchsten; gefolgt von der AUR- und letztlich von der Gruppe ohne UR.

Postoperativ blieb die Reihenfolge bei dem PVR bestehen. Zwei Wochen nach der Operation war das PVR in der AUR-Gruppe signifikant geringer als in der CUR-Gruppe. Dieses Harnvolumen betrug in der CUR-Gruppe ca. 30–40 ml mehr als in der NON-UR-Gruppe. Das mittlere PVR lag in allen Gruppen unter 60 ml.

Die präoperativen mittleren IPSS und OAB-Symptom-Scores waren bei den drei Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Q_{max} zwischen der AUR- und der CUR-Gruppe. Red. ◀

Yuk HD, Oh S-J. 2023. Effect of urinary retention on the surgical outcome of holmium laser enucleation of the benign prostatic hyperplasia. Investig Clin Urol 64:31–40.

- Bei BPH-Patienten mit präoperativem akutem und chronischem Harnverhalt verbesserten sich Blasenentleerungssymptome, Restharn und niedriger Q_{max} nach einer HoLEP genauso wie bei Männern ohne präoperativen Harnverhalt.

Rangunschlinger (*Quisqualis indica*)-Extrakt für Männer mit Symptomen des unteren Harntrakts

Bei Männern mit moderaten Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS) wurden Effektivität und Sicherheit einer Behandlung mit dem Extrakt von *Quisqualis indica* untersucht.

- Eine 12-wöchentliche Behandlung mit dem Extrakt von *Q. indica* erwies sich bei Patienten mit LUTS als therapeutisch effektiv und wurde gut vertragen.

Patienten mit einem International Prostate Symptom Score (IPSS) von 8–19 wurden in Behandlungsgruppen mit niedrig- und hochdosiertem *Q.-indica*-Extrakt (NG, 1.000 mg bzw. HG, 2.000 mg) sowie eine Placebogruppe randomisiert. Primärer Endpunkt war die Veränderung des IPSS bis zum Behandlungsende.

Die Studie wurde von 113 Patienten (37 in NG, 36 in HG und 40 in PG) absolviert. Verglichen mit der PG waren die IPSS in der NG und der HG signifikant verbessert. Bis zur 12. Woche nahm der Gesamt-IPSS der NG und der HG allmählich ab. In der NG hatte der Gesamt-IPSS bis zur 6. Woche um $4,57 \pm 5,52$ Punkte und bis zur 12. Woche um

$6,70 \pm 5,58$ Punkte abgenommen. In der HG waren es $1,94 \pm 5,47$ bzw. $3,75 \pm 5,07$ Punkte. In der PPG waren es unbedeutende Veränderungen. Die mittleren IPSS-Veränderungen hingen eher von der Compliance als von der Dosis ab.

In der NG waren alle Subscores bis auf Pressen signifikant verbessert. In der HG waren das Restharnempfinden und häufiger Harndrang nach 6 und 12 Wochen deutlich verbessert. Die Besserung des Pressens und der Lebensqualität (QoL) trat nach 12 Wochen ein. Gegenüber Placebo waren in der NG die Symptome in allen Subscores außer Drang und QoL nach 6 Wochen signifikant verbessert. In der HG waren es das Restharngefühl und häufiger Harndrang nach 6 und 12 Wochen nebst

Verbesserungen der intermittierenden Miktion, dem Pressen und der QoL nach 12 Wochen.

In der NG wurde nach 6 Wochen die Erhöhung der Q_{max} um $4,17 \pm 10,19$ ml/s registriert ($p=0,017$). Zugleich nahm der Restharn von $26,17 \pm 28,90$ auf $16,68 \pm 17,80$ ml ab ($p=0,004$).

Unerwünschte Ereignisse (uE) traten in der NG (2), in der HG (3) und in der PG (2) auf; keines davon schwerwiegend und keines führte zum Behandlungsabbruch. Zwei uE waren behandlungsbezogen. Als eines davon trat Dyspepsie in der NG und der HG jeweils einmal auf. *Red.* ◀

Shin D, Zhu GQ, Tian WJ, et al. 2023. *Quisqualis indica* extract for men with lower urinary tract symptoms: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Investig Clin Urol* 64:20–30.

„Goethe-Pflanze“ *Bryophyllum pinnatum* und Verbesserung von Nykturie und Schlafqualität bei Frauen

Aus dem Blattpresssaft der Dickblattpflanze *Bryophyllum pinnatum* hergestellte Tabletten hatten in prospektiven klinischen Studien bei Patienten mit überaktiver Blase (OAB) die Tendenz zu verminderter Miktion und die Verbesserungen der Schlafqualität erkennen lassen. Die Effektivität von *B.-pinnatum*-Kautabletten in der Behandlung von Nykturie und begleitenden Schlafstörungen wurde untersucht.

Insgesamt 49 Frauen mit idiopathischen OAB und Nykturie (2 Toilettengänge/Nacht) wurden drei Wochen mit *Bryophyllum*-50%-Kautabletten behandelt (350 mg – Dosierung 0-0-2-2)

Das Alter der Patientinnen betrug $68,5 \pm 11,6$ Jahre. Die Anzahl eingenommener Tabletten belief sich auf $79,1 \pm 9,8$ (maximal 84 Tabletten).

Aus dem 3-Tage-Miktionstagebuch ging eine signifikante Verringerung der Nykturie (-0,9) hervor. Signifikante Verbesserungen des Pittsburgh Schlafqualitäts-Index (PSQI) wurden in den Subdomänen Schlafqualität, Schlafdauer und Tagesmüdigkeit erreicht. Anhand des International Consultation on Incontinence Questionnaire Overacti-

ve Bladder Module (ICIQ-OAB, Fragen 1 und 2) wurde eine signifikante Reduktion der nächtlichen und 24-h-Miktion registriert.

Auch der globale ICIQ-OAB-Score war signifikant reduziert. Dies veranschaulicht einen Effekt auf das gesamte Überaktive-Blase-Syndrom und den blasenbezogenen Einfluss auf die Lebensqualität (QoL). Der spezifische Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit (ESS), der die Neigung bewertet, zu dösen oder während der routinemäßigen Tagesaktivität einzuschlafen, ergab unter der Behandlung signifikante Verbesserungen des Grades an Tagesschläfrigkeit. Drangsymptome und Inkontinenz waren verbessert – allerdings nicht signifikant.

Unerwünschte Ereignisse schwerwiegenden Grades traten nicht auf. Registriert wurden 8 Fälle blasenbezogenen Unbehagens, zwei Harnwegsinfektionen und eine De-novo-Inkontinenz sowie Hypotonie, Krämpfe im Bein, Bauchschmerzen und Juckreiz am ganzen Körper (jedes Symptom wurde von einer anderen Patientin berichtet). Zwei Ereignisse wurden als mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen klassifiziert; das waren Bauchschmerzen und Juckreiz am ganzen Körper. *Red.* ◀

Mirzayeva N, Forst S, Passweg D, et al. 2023. *Bryophyllum pinnatum* and improvement of nocturia and sleep quality in women: A multicentre, nonrandomised prospective trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2023:2115335.

- Die Behandlung mit *Bryophyllum*-50%-Kautabletten führte bei Frauen mit OAB zu einem positiven Effekt auf die nächtlichen Miktionen und die Schlafqualität.

- *Bryophyllum*-50%-Tabletten wurden gut vertragen und können in der Behandlung von Nykturie als Alternative zum standardmäßigen Therapie-Reperoire dienen.

Hat eine Vasektomie Einfluss auf zukünftige Diagnosen von Symptomen des unteren Harntrakts?

Ziel der aktuellen Studie war es, festzustellen, ob eine Assoziation zwischen Vasektomie und benigner Prostatahyperplasie im Zusammenhang mit Symptomen des unteren Harntrakts (BPH/LUTS) aufgrund einer entzündlichen Ätiologie besteht.

Bei Männern die sich der Vasektomie unterzogen hatten wurde die Inzidenz von BPH/LUTS unter Verwendung der Forschungsnetzwerks TriNetX ermittelt. Männer im Alter zwischen 30 und 60 Jahren mit Vasektomie und einem Follow-up-Termin innerhalb von 6 Monaten bis 5 Jahren nach der Vasektomie wurden mit gematchten Kontrollen verglichen. Berichtet wurden BPH-Diagnosen, BPH-bezogene Medikamenten-Verschreibungen und BPH-bezogene Prozeduren. Dem Einfluss von Störvariablen wurde durch Propensity-Score Matching nach Alter; Ethnie; und Komorbiditäten: Hyperlipidämie, metabolischem Syndrom, Übergewicht oder

Adipositas, testikulärer Hypofunktion, Hypertonie, Nikotin-Abhängigkeitsstatus und obstruktive Schlafapnoe entgegengewirkt.

Das Matching ergab in beiden Gruppen je 101.186 Männer im Alter von 45,6 bzw. 44,8 Jahren.

Beim Vergleich der BPH-Rate mit der von nicht spezifizierten LUTS, hatten 0,84% Männer mit Vasektomie zwischen 6 Monaten und 5 Jahre nach der Vasektomie BPH-Diagnose. Bei den Kontrollen waren 0,80% in 6 Monaten bis 5 Jahren des Follow-up mit einer Diagnose konfrontiert (Relatives Risiko [RR]: 0,95). Die Diagnose einer BPH mit LUTS hatten 0,48% der Männer mit Vasektomie im Vergleich zu 0,44% der Kontrollen während des Follow-

up erhalten (RR: 0,92). Es bestand kein Unterschied bei der Verschreibung von BPH-Medikamenten. Von den vasektomierten Männer hatten 0,94% innerhalb von 5 Jahren eine Verschreibung erhalten vs. 0,84% bei den Kontrollen. Letztlich bestand kein Unterschied in der Rate von operativen BPH-Prozeduren. Nach 6 Monaten bis 5 Jahren waren es bei den Männern mit Vasektomie 0,022%, die sich einer operativen Prozedur unterzogen hatten vs. 0,017% bei den Männern ohne ehemalige Vasektomie. *Red.* ◀

Venigalla G, Kohn TP, Pozzi E, Ramasamy R 2023. Vasectomy has no impact on future lower urinary tract symptoms diagnoses: A retrospective cohort claims database analysis. *JU Open Plus* 1:e00015.

• Die Analyse lässt erkennen, dass Vasektomie das Risiko der Entwicklung von BPH und/oder der Verschlechterung von LUTS gegenüber der Allgemeinbevölkerung nicht erhöht.

• Die Ergebnisse sind geeignet, sowohl Patienten als auch Ärzten die Gewissheit zu geben, dass sie Vasektomie als eine sichere Option der Familienplanung betrachten können.

Wiederherstellung der Harnkontinenz nach bariatrischer Operation

Die bariatrische Operation dient bekanntermaßen auch zur Verbesserung von Belastungsinkontinenz (SUI) und der Beschwerden durch eine überaktive Blase (OAB). In der Literatur mangelt allerdings an langfristigen Follow-up. Um den langfristigen Effekt von bariatrischen Operationen auf SUI und OAB wie auch ihren Einfluss auf die Lebensqualität zu untersuchen, wurden die Fragebögen ICIQ und USP angewendet.

In dem nach 6 Jahren aktualisierten Follow-up einer prospektiven Kohorte mit 83 Frauen (mittleres Alter 45,7±11,6 Jahre) sich einer bariatrischen Operation unterzogen haben, wurden die USP- und ICIQ-Fragebögen vor der Operation sowie 1 und 6 Jahre danach ausgefüllt.

Beide Fragebögen wurden von 83 Frauen [19 mit Sleeve Gastrectomy (LSG) – 64 mit Roux-en-Y Magen-Bypass (LRYGB)] im Jahr 1 und von 67 (80,7%) nach 6 Jahren ausgefüllt.

Der Gewichtsverlust nach 6 Jahren blieb trotz Wiederzunahme signifikant: Der Prozentsatz an Verlust von Übergewicht (%EWL) nahm von 73,0 auf 61,0%; der % Verlust an Gesamtgewicht (%TWL) nahm

von 36,1 auf 29,9 zu. Der BMI veränderte sich von 42,5 kg/m² vor der Operation auf 29,1 kg/m² ein Jahr nach der Operation, dann auf 30,8 kg/m² sechs Jahren nach der Operation (alle $p < 0,0001$).

Die SUI blieb nach 6 Jahren bestehen: Der USP-Score nahm von 1 [0; 3] vor der Operation auf 0 [0; 0] ($p=0,007$) 1 Jahr nach der Operation und 0 ($p=0,0253$) nach 6 Jahren. Der USP-Score verschlechterte sich von einem auf sechs nicht ($p > 0,9999$). Es gab keine Korrelation zwischen der Entstehung von SUI und der Entstehung des %EWL ($p=0,10$) oder des %TWL ($p=0,40$).

Die Abnahme des OAB-Symptom-Scores blieb signifikant: 3 vor der Operation vs. 2 nach sechs Jahren ($p=0,0150$). Es gab keine Kor-

relation zwischen der Entstehung von OAB und der Entstehung des %EWL ($p=0,67$).

Trotz Gewichtsverlust war die Dysurie nach einem und sechs Jahren nicht verbessert. Der Score was 0 vor der Operation und war nach einem Jahr immer noch 0 ($p=0,8997$) and 0 nach sechs Jahren ($p=0,7306$).

Die Verbesserung der QoL bezüglich der Harnsymptome nach einem Jahr (0 vs. 3 ($p=0,0007$)) bestand nach sechs Jahren nicht mehr: 0 ($p=0,3918$). Der ICIQ-Score war signifikant verschlechtert ($p=0,0325$). *Red.* ◀

Waeckel T, Ait Said K, Menahem B, et al. 2023. Urinary continence resolution after bariatric surgery: Long-term results after six-year follow-up. *J Clin Med* 12:2109.

• Eine bariatrische Operation scheint in der Behandlung von Harninkontinenz und der überaktiven Blase Effektivität mit einer langfristigen Wirksamkeit zu besitzen, die noch nach 6 Jahren anhält.

Urologische Tumoren: Neuigkeiten vom Jahreskongress der Amerikanischen Krebsgesellschaft (ASCO)

Der Jahreskongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) ist der größte und wichtigste Onkologiekongress, bei dem viele der großen Studien und ihre Ergebnisse erstmalig vorgestellt werden. Hier eine kleine Zusammenstellung von wichtigen Ergebnissen aus der Late-Breaking-Abstract Session und den Oral Sessions zu den urologischen Entitäten.

Prostatakarzinom

Stellenwert der Radiotherapie beim metastasierten kastrations-sensitiven Prostatakarzinom

Die Kombination einer Radiatio der Prostata mit einer intensivierten systemischen Therapie verlängert das progressionsfreie Überleben und die Zeit bis zur Kastrationsresistenz bei Männern mit de-novo metastasiertem kastrations-sensitiven Prostatakarzinom (mCSPC) und geringer Tumorlast, so das Ergebnis der PEACE-1-Studie [1].

Der Therapiestandard beim mCSPC unterliegt einem ständigen Wandel. Die PEACE-1-Studie rekrutierte von November 2013 bis Dezember 2018 in vier Studienarme (2x2-Studiendesign): Den damaligen Standard (Androgendeprivationstherapie, ADT), ADT+Abirateron, ADT+Radiotherapie sowie ADT+Abirateron+Radiotherapie. 1.172 Patienten

mit de novo mCSPC wurden in die PEACE-1-Studie eingeschlossen. Co-primäre Studienendpunkte waren das radiologisch bestätigte progressionsfreie Überleben (rPFS) sowie das Gesamtüberleben (OS).

Die Patienten waren median 66–67 Jahre alt und hatten im Median 2,2–2,3 Monate vor Studieneinschluss die Diagnose des Prostatakarzinoms erhalten. Die Tumoren wiesen in drei Viertel der Fälle einen Gleason Score ≥ 8 auf und der PSA-Wert betrug median 12,6–13,1. Bei 81% der Patienten lagen alleinige Knochenmetastasen vor. Das Krankheitsvolumen war bei 43% der Patienten niedrig und bei 57% hoch.

In der Kohorte mit niedrigem Krankheitsvolumen zeigte die Kombination mit Abirateron und Radiatio ein signifikant längeres rPFS als die alleinige ADT (HR=0,50; 99,9% KI 0,28–0,88). Das OS war für alle Kombinationen vergleichbar. Die Zeit bis zu schweren Ereignissen im Urogenitaltrakt war länger bei Patienten, die eine Radiatio erhielten. Am besten schnitt auch hier der Studienarm mit ADT+Abirateron+Radiatio ab. Das Kastrationsresistenz-freie Überleben betrug 2,5 Jahre in den Studienarmen ohne und 3,4 Jahre mit Radiotherapie (HR=0,74; 95% KI 0,60–0,92; $p=0,007$). Sowohl die Kombination von ADT mit Abirateron+Radiatio (HR=0,32; 95%

KI 0,23–0,44) als auch mit Abirateron (HR=0,52; 95% KI 0,39–0,70) war der alleinigen ADT überlegen. Die Zugabe der Radiatio zu ADT+Abirateron verlängerte das kastrationsresistente Überleben ebenfalls signifikant (HR=0,62; 95% KI 0,44–0,87).

Zusammenfassend erklärten die Autoren, dass mit der PEACE-1-Studie zum ersten Mal eine präventive Rolle der Radiotherapie für schwere urogenitale Ereignisse, unabhängig von der Metastasenlast, gezeigt wurde. ADT+Abirateron+Radiatio der Prostata solle bei Männern mit de-novo mCSPC und geringer Tumorlast als Standard erwogen werden. Die zusätzliche Toxizität sei minimal.

PCa-Patienten profitieren von Talazoparib plus Enzalutamid in der ersten Therapielinie

TALAPRO-2 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, in der die Kombination von Talazoparib, einem PARP-Inhibitor, mit Enzalutamid als erste Therapielinie bei mCRPC-Patienten geprüft wurde [2]. Primärer Endpunkt war das rPFS. Patienten wurden in zwei Kohorten in die Studie eingeschlossen: In Kohorte 1 wurden als „All-comers“ 636 Patienten mit nicht defizienten oder nicht bekannten homologen Rekombinationsreparaturgen-Alterationen (HRR) gegen 169 HRR-mutierte Patienten verglichen. Kohorte 2 („HRRm only“) untersuchte Talazoparib plus Enzalutamid versus Placebo plus Enzalutamid bei 399 HRR-defizienten Patienten. Die Ergebnisse der zweiten Kohorte wurde beim ASCO präsentiert.

Die Patienten der Kohorte 2 waren im Median 70 bzw. 71 Jahre alt und wiesen einen medianen PSA-Wert von 19,6 bzw. 18,0 ng/ml

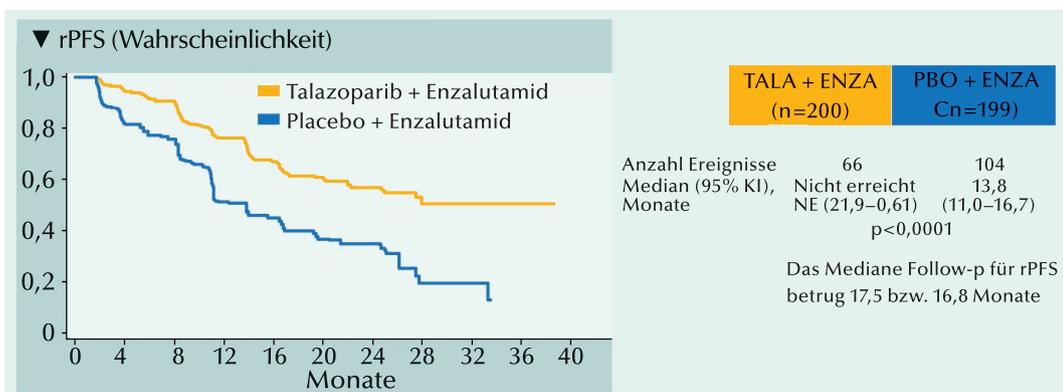


Abb. 1: Progressionsfreies Überleben (rPFS) bei HRR-defizienter Erkrankung unter Talazoparib plus Enzalutamid versus Placebo plus Enzalutamid (mod. nach [2])

auf. 8% der Patienten hatte im hormonsensitiven Stadium Abirateron und 28,5 bzw. 30,2% Docetaxel erhalten. 87,5% bzw. 79,4% der Patienten der beiden Studienarme wiesen Knochenmetastasen auf, bei 41,0% bzw. 47,2% waren die Lymphknoten involviert. An Viszeralmetastasen wurden bei 11,5 bzw. 13,1% der Patienten Lungenmetastasen und bei 4,5 bzw. 3,0% Lebermetastasen identifiziert. Übereinstimmend mit anderen Studien wurden an HRR-Gen-Alterationen am häufigsten Mutationen von BRCA2 (31,0 bzw. 36,7%), ATM (23,5 bzw. 19,6%), CDK12 (18,0 bzw. 19,6) und CHEK2 (17,0 bzw. 18,6%) festgestellt.

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt. Das Risiko für einen Progress oder Tod wurde durch die zusätzliche Gabe von Talazoparib zu Enzalutamid um 55% reduziert (HR=0,45; 95% KI 0,33-0,61, $p<0,0001$) (Abb. 1). Der Median betrug im Placeboarm 13,8 Monate und war im Talazoparib-Arm noch nicht erreicht. Der Effektivitätsvorteil der Talazoparib-Kombination wurde für alle präspezifizierte Subgruppen bestätigt. Mit 43 versus 53 Ereignissen waren die Daten für das OS noch unreif. Es wurde aber ein Trend zugunsten von Talazoparib plus Enzalutamid mit einer Hazard Ratio von 0,69 (95% KI 0,46-1,03, $p=0,068$) beobachtet. Bei anderen wichtigen sekundären Endpunkten, wie der Zeit bis zum PSA-Progress (HR=0,41; 95% KI 0,30-0,57; $p<0,0001$), Zeit bis zur zytotoxischen Chemotherapie (HR=0,46; 95% KI 0,31-0,70; $p=0,0001$) und PFS der nachfolgenden Therapie (PFS2) (HR=0,57; 95% KI 0,39-0,85; $p=0,0045$) wurde der Vorteil im experimentellen Arm bestätigt. Ein Ansprechen wurde bei 67,1% versus 40,0% der Patienten gesehen ($p=0,0015$), eine komplette Remission bei 38,4% versus 18,5% der Patienten.

Therapie-assoziierte Nebenwirkungen traten bei 90,9% versus 72,4% der Patienten auf, klinisch relevante therapie-assoziierte Nebenwirkungen bei 13,6% versus 0%. Die Therapie mit Talazoparib bzw. Placebo wurde von 10,1% versus 7,0% der Patienten auf-

grund von Nebenwirkungen abgebrochen. Die häufigsten Nebenwirkungen unter Talazoparib plus Enzalutamid waren Anämie (64,6%), Fatigue (33,3%), Neutropenie (32,3%), Thrombozytopenie (24,7%), Übelkeit (20,7%), Appetitlosigkeit (20,2%), Rückenschmerzen (19,7%) und Arthralgien (12,6%). Die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität war unter der Therapie mit Talazoparib plus Enzalutamid signifikant verlängert gegenüber Placebo plus Enzalutamid (HR=0,69; 95% KI 0,49-0,97; $p=0,032$).

Nierenzellkarzinom OS-Verlängerung mit Lenvatinib plus Pembrolizumab beim Nierenzellkarzinom

Die Kombination Lenvatinib plus Pembrolizumab wurde auf Basis der Ergebnisse der CLEAR-Studie für die Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom (RCC) zugelassen. Beim diesjährigen ASCO wurde die präspezifizierte finale OS-Analyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4 Jahren präsentiert [3]. Die CLEAR-Studie verglich in drei Studienarmen Lenvatinib plus Pembrolizumab versus Lenvatinib plus Everolimus versus Sunitinib. In die präsentierte Auswertung gingen die Daten von 712 Patienten ein, die mit Lenvatinib plus Pembrolizumab oder Sunitinib behandelt wurden.

In der finalen OS-Analyse wurde ein signifikanter Vorteil für die Kombinati-

ons- versus der Monotherapie festgestellt (HR=0,79; 95% KI 0,63-0,99; $p=0,0424$) (Abb. 2). Nach 24 Monaten lebten 80,4% versus 69,6% im Lenvatinib plus Pembrolizumab-Arm versus dem Sunitinib-Arm und nach 36 Monaten 66,4% versus 60,2% der Patienten. Der Median lag bei 53,7 versus 54,3 Monaten. Unter Berücksichtigung der nachfolgenden Therapielinien – 56,6% der Patienten im Sunitinib-Arm erhielten einen PD-(L)1-Checkpoint-Inhibitor – stellte sich ein größerer Vorteil durch Lenvatinib plus Pembrolizumab dar. Das Risiko zu versterben wurde demnach um 45% reduziert (HR=0,55; 95% KI 0,44-0,69), mit einem Median von 32 Monaten im Sunitinib-Arm und einem nicht erreichtem Median im Kombinationsarm.

Während in beiden Studienarmen bei Patienten mit niedrigem Risiko laut IMDC-Risikokriterien ähnliche OS-Kurven beobachtet wurden (HR=0,94; 95% KI 0,58-1,52), zeigte sich eine Verlängerung des medianen OS von 34,3 auf 47,9 Monate für Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko (HR=0,74; 95% KI 0,57-0,96). Mit der längeren Nachbeobachtungszeit bestätigte sich der PFS-Vorteil im Lenvatinib plus Pembrolizumab-Arm mit einer Hazard Ratio von 0,47 (95% KI 0,38-0,57; $p<0,0001$). Das mediane PFS betrug 23,9 versus 9,2 Monate, nach 24 Monaten lebten 49,0% versus 23,4%, nach 36 Monaten 37,3 versus 17,6% der Patienten ohne Progress. Ein Ansprechen zeigten 71,3% versus 36,7% der Pati-

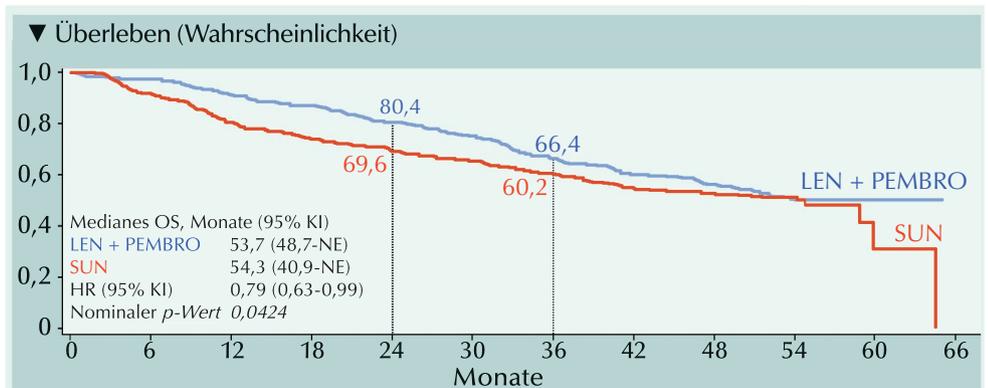


Abb. 2: Finale OS-Analyse der CLEAR-Studie mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 49,8 Monaten (mod. nach [3])

enten, mit einem kompletten Ansprechen bei 18,3% der Patienten im Lenvatinib plus Pembrolizumab-Arm. Die Dauer des Ansprechens lag bei 26,7 versus 14,7 Monaten (HR=0,57; 95% KI 0,43-0,76) und bei 43,7 Monaten für Patienten mit Komplettremission unter Lenvatinib plus Pembrolizumab. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Harnblasenkarzinom dd-MVAC ist überlegene neoadjuvante Chemotherapie beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom

Die Standardbehandlung für das muskelinvasive Harnblasenkarzinom besteht aus Zystektomie und perioperativer Chemotherapie. Dabei besteht eine gute Evidenz für die Cisplatin-basierte neoadjuvante Chemotherapie und eine geringe Evidenz für die adjuvante Chemotherapie, auch wenn sie häufig eingesetzt wird. Um die perioperative Chemotherapie für das muskelinvasive Blasenkarzinom besser zu definieren wurden in der Phase-III-Studie VESPER zwei häufig eingesetzte Regime gegeneinander verglichen [4]: 6 Zyklen (q2w) dosisdichtes Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin (dd-MVAC) versus 4 Zyklen (q3w) Gemcitabin plus Cisplatin (GC).

Zwischen 2013 und 2018 wurden 500 Patienten an 28 Zentren in die Studie eingeschlossen, von denen 493

in der ITT-Analyse ausgewertet wurden. 56 Patienten (>pT2 oder pN+ und M0) erhielten eine adjuvante und 437 (\geq T2, N0, M0) eine neoadjuvante Therapie. Primäre Endpunkte waren das PFS nach 3 Jahren, die finale Analyse des OS und das krebspezifische Überleben nach 5 Jahren.

Innerhalb der neoadjuvanten Gruppe erhielten 60% der Patienten im dd-MVAC-Arm 6 Zyklen (2,3% unkomplette 6 Zyklen) und im GC-Arm 84% der Patienten 4 Zyklen (18% unkomplette 4 Zyklen). In beiden Studienarmen wurde bei >90% der Patienten die radikale Zystektomie wie geplant durchgeführt. Das PFS nach 3 Jahren war für die ITT-Population im dd-MVAC-Arm gegenüber GC numerisch verlängert (HR=0,77; 95% KI 0,57-1,02; $p=0,066$), bei Patienten mit neoadjuvanter Behandlung wurde im dd-MVAC-Arm eine signifikante Verlängerung des PFS erreicht (HR=0,70; 95% KI 0,51-0,96; $p=0,025$). Auch bezüglich des OS kam es zur numerischen Verlängerung durch dd-MVAC in der ITT-Population (HR=0,77; 95% KI 0,58-1,03; $p=0,078$) und zur signifikanten Verlängerung bei neoadjuvanter Behandlung (HR=0,71; 95% KI 0,52-0,97; $p=0,032$).

Nach 5 Jahren lebten 64% versus 56% der ITT-Population und 66% versus 57% der Patienten mit neoadjuvanter Therapie. Das krebspezifische Überleben war in beiden Populationen mit einer Hazard Ratio von 0,63 (95% KI 0,46-0,86; $p=0,004$) so-

wie 0,56 (95% KI 0,39-0,80; $p=0,001$) signifikant länger unter dd-MVAC verglichen mit GC (Abb. 3). Es wurden im dd-MVAC-Arm häufiger Asthenie, Anämie und gastrointestinale Toxizitäten beobachtet, die aber laut Autoren in der Praxis gut kontrollierbar waren. Die finale Analyse der VESPER-Studie bestätigte indiskutabel die Überlegenheit von dd-MVAC gegenüber GC im neoadjuvanten Setting, betonten die Autoren. Damit seien die Studienergebnisse Praxis-verändernd und sollten die kommende Tumorforschung beeinflussen.

Atezolizumab verbessert Wirksamkeit von Cabozantinib nach vorangegangener Immuntherapie nicht

Die Erstlinientherapie beim metastasierten RCC enthält in der Regel einen Checkpoint-Inhibitor, was die Frage aufwirft, ob die Kombination eines Tyrosinkinaseinhibitors (TKI) mit einem weiteren Checkpoint-Inhibitor in einer folgenden Therapielinie sinnvoll ist. In der Phase-III-Studie CONTACT-03 wurde daher die zusätzliche Gabe von Atezolizumab zu Cabozantinib bei 522 Patienten, die in der ersten (55 bzw. 51%) oder zweiten Therapielinie (45 bzw. 48%) bereits einer Immuntherapie ausgesetzt waren, untersucht [5]. Primäre Endpunkte waren das PFS und das OS.

Im Ergebnis lag das mediane PFS bei 10,6 (mit Atezolizumab) versus 10,8 Monaten (ohne Atezolizumab) und die 12-Monats-PFS-Rate bei 44% versus 48% (HR=1,03; 95% KI 0,83-1,28; $p=0,784$). Auch bezüglich des Gesamtüberlebens wurde kein Unterschied zwischen den Studienarmen gesehen (HR=0,94; 95% KI 0,70-1,27; $p=0,690$). Nach 12 Monaten lebten 79% versus 76% der Patienten. In Subgruppenanalysen konnte keine Patientengruppe identifiziert werden, die von Atezolizumab plus Cabozantinib besser profitieren würde. Im kombinierten Therapiearm traten häufiger therapieassoziierte Nebenwirkungen Grad 3-4 auf (55,3 vs. 47,3%)

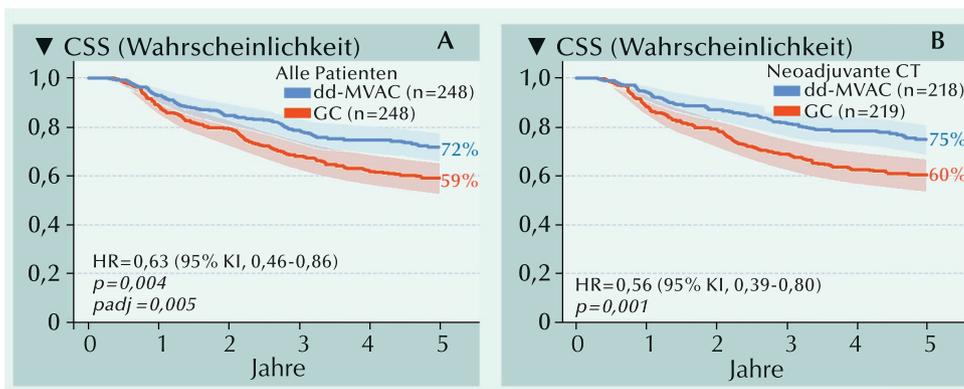


Abb. 3: Krebsspezifisches Überleben (CSS) bei (A) adjuvanter und/oder (B) neoadjuvanter Therapie mit dd-MVAC versus GC (mod. nach [4])

und häufiger klinisch relevante therapieassoziierte Nebenwirkungen (24,0 vs 11,7%).

Fazit: Es ist wichtig, randomisierte, prospektive Studien durchzuführen, bevor Checkpointinhibitoren beim RCC und anderen Tumorentitäten nach Versagen der Immuntherapie in einer nachfolgenden Therapielinie wieder eingesetzt werden.

Verlängertes Gesamtüberleben mit Erdafitinib beim Urothelkarzinom

Patienten mit FGFR-alterierten, fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinom profitieren nach Checkpoint-Inhibitor-Therapie von einer zielgerichteten Behandlung mit Erdafitinib. In der THOR-Studie konnten OS und PFS der vorbehandelten Patienten gegenüber einer Chemotherapie verlängert werden [6].

In der heutigen Therapielandschaft können Patienten mit Urothelkarzinom in der ersten und zweiten Linie Checkpoint-Inhibitoren erhalten. Ein Ansprechen wird allerdings nur bei etwa einem Drittel der Patienten beobachtet und laut Real-World-Studien wird eine nachfolgende Therapie nach anti-PD-(L)1-Versagen nur bei etwa 30% der Patienten durchgeführt. Erdafitinib, ein oraler selektiver Pan-FGFR-Tyrosinkinaseinhibitor, wurde in der Pha-

se-III-Studie THOR bei Patienten mit FGFR-alterierten Tumoren gegen eine Chemotherapie (Docetaxel oder Vinflunin) nach Wahl des Behandlers verglichen. In Kohorte 1 wurden 266 Patienten mit metastasiertem oder nicht resektablen Urothelkarzinom mit FGFR3/2-alterierten Tumoren und 1-2 vorangegangenen Therapielinien, inklusive einer PD-(L)1-gerichteten Therapie eingeschlossen. Primärer Endpunkt war das OS.

Die Patienten waren im Median 66 bzw. 69 Jahre alt, in der Mehrheit männlich (71-72%), und wiesen häufig Viszeralmetastasierung auf (74-75%). Die PD-L1-Expression war bei den meisten Patienten (93% bzw. 86%) niedrig (CPS <10). Etwa ein Drittel bzw. ein Viertel der Patienten hatte 1 (33% im Erdafitinib-Arm vs. 25% im Chemotherapiearm) und zwei Drittel 2 vorangegangene Therapielinien erhalten.

Im Ergebnis reduzierte Erdafitinib das Risiko zu Versterben um 36% im Vergleich zu einer Chemotherapie (HR=0,64; 95% KI 0,47-0,88; $p=0,005$) (Abb. 4). Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15,9 Monaten betrug das mediane OS 12,1 Monate im Erdafitinib-Arm versus 7,8 Monate im Chemotherapie-Arm. Aufgrund dieses Ergebnisses empfahl das IMDC die Studie zu stoppen, zu entblinden und den Patienten des Chemotherapiearms den Wechsel zu Erdafi-

tinib zu ermöglichen. Das PFS wurde im Vergleich von Erdafitinib zu Chemotherapie von 2,7 auf 5,6 Monate verlängert und das Risiko für einen Progress oder Tod um 42% verringert (HR=0,58; 95% KI 0,44-0,78; $p=0,0002$). Es sprachen 45,6% versus 11,5% der Patienten auf die Studienmedikationen an. Komplettremissionen wurden bei 6,6% der Patienten im Erdafitinib-Arm versus 0,8% unter Chemotherapie festgestellt ($p<0,001$).

Klinisch relevante therapieassoziierte Nebenwirkungen wurden bei 13,3% (Erdafitinib) versus 24,1% (Chemotherapie) berichtet, 8,1% versus 13,4% der Patienten brachen die Studienmedikation aufgrund therapieassoziiierter Nebenwirkungen ab. ◀

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerbürg

Quelle: 2023 ASCO (American Society of Clinical Oncology) Annual Meeting, 2.-6. Juni 2023, Chicago & online

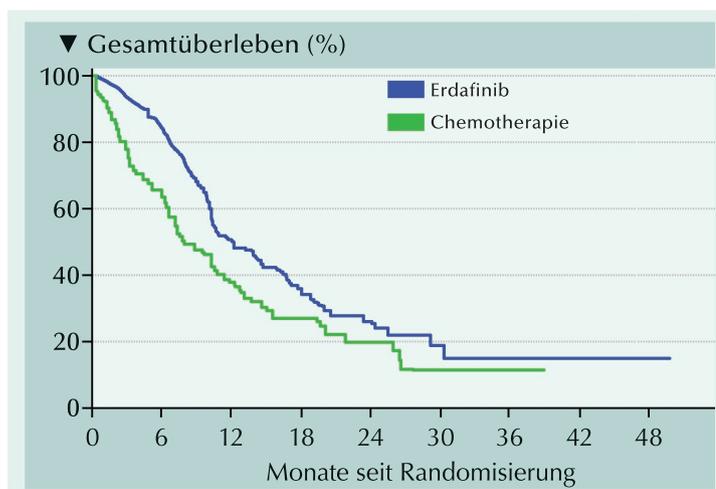


Abb. 4: Gesamtüberleben (OS) unter Erdafitinib versus Chemotherapie (mod. nach [6])

Referenzen

- [1] Bossi A et al. Prostate irradiation in men with de novo, low-volume, metastatic, castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): Results of PEACE-1, a phase 3 randomized trial with a 2x2 design. ASCO 2023, Abstr. #LBA5000
- [2] Fizazi K et al. TALAPRO-2: Phase 3 study of talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) versus placebo (PBO) + ENZA as first-line (1L) treatment for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) harboring homologous recombination repair (HRR) gene alterations. ASCO 2023, Abstr. #5004
- [3] Motzer RJ et al. Final prespecified OS analysis of CLEAR: 4-year follow-up of lenvatinib plus pembrolizumab vs sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. ASCO 2023, Abstr. #4502
- [4] Pfister C et al. Multicenter randomized phase III trial of dose dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (dd-MVAC) or gemcitabine and cisplatin (GC) as perioperative chemotherapy for muscle invasive bladder cancer: Overall survival at 5 years in the GETUG/AFU V05 VESPER trial. ASCO 2023, Abstr. #LBA4507
- [5] Choueiri TK et al. Efficacy and safety of atezolizumab plus cabozantinib vs cabozantinib alone after progression with prior immune checkpoint inhibitor treatment in metastatic renal cell carcinoma: Phase III CONTACT-03 study. ASCO 2023, Abstr. #LBA4500
- [6] Loriot Y et al. Phase 3 THOR study: Results of erdafitinib (erda) versus chemotherapy (chemo) in patients (pts) with advanced or metastatic urothelial cancer (mUC) with select fibroblast growth factor receptor alterations (FGFRalt). ASCO 2023, Abstr. #LBA4619

Digitale Gesundheitsanwendung (DiGA) EDDIG-Studie untermauert Evidenz bei erektiler Dysfunktion

Kranus Edera ist die erste urologische, evidenzbasierte sowie voll erstattungsfähige digitale Gesundheitsanwendung, die ED-Patienten eine ganzheitliche und ursachen-orientierte Behandlung der erektilen Dysfunktion ermöglicht. Die randomisierte EDDIG-Studie untersuchte den Einfluss der digitalen Therapie auf die ED-Selbstbehandlung organischen Ursprungs (ICD N48.4).

Kranus Edera dauerhaft vom BfArM gelistet

Seit initialer Listung wurden bereits 6.291 DiGA-Codes eingelöst und seit März 2023 ist Kranus Edera jetzt dauerhaft vom BfArM als DiGA gelistet.

Das 12-wöchige Programm ist leitliniengerecht aufgebaut und beinhaltet vier Anwendungsgebiete: Physiotherapeutisches Training und Beckenbodentraining, kardiovaskuläres Training, Mental- und Sexualtherapie sowie edukativer Wissensaufbau rund um die Thematik ED, Prävention und gesunder Lebensstil. Die Nutzung der App hilft dabei, die zugrunde liegenden Prinzipien der erektilen Funktion und den Einfluss von Lebensstilfaktoren, z.B. Ernährung oder Stress, besser zu verstehen. Die App kann für Männer über 18 Jahren mit Erektionsproble-

men (ICD-Code N48.4) allein oder kombiniert mit PDE5-Hemmern eingesetzt werden.

Alle primären Endpunkte in der EDDIG-Studie wurden erreicht

In die prospektive randomisierte EDDIG-Studie wurden 241 ED-Patienten im Alter von 24 – 81 Jahren (IIEF [International Index of Erectile Dysfunction], ≤ 21) eingeschlossen, die über 12 Wochen eine Behandlung mit Kranus Edera zusätzlich zur medizinischen Versorgung bzw. ausschließlich die übliche medizinische Versorgung erhielten und auf der Warteliste für Kranus Edera standen (Interventionsgruppe [IG] vs. Kontrollgruppe [KG]). Vor Beginn und nach dem Ende der Studie füllten die Patienten validierte Fragebögen (IIEF-5, QoL-MED [Lebensqualität bei Patienten mit erektiler Dysfunktion], PAM-13 [Patient Activation Measure]) aus, anhand derer die Verbesserung der Erektionsfähigkeit, der Lebensqualität und die Patientensouveränität bewertet wurden (primäre Endpunkte).

Insgesamt konnte bei allen primären Endpunkten – Krankheitssymptome (IIEF), Lebensqualität (QoL-Med) und Patientenaktivierung (PAM-13) – eine signifikante, klinisch relevante

Verbesserung zugunsten der Interventionsgruppe festgestellt werden. „Bei der Erektionsfunktion zeigt sich über 12 Wochen eine deutliche Steigerung des IIEF von 11,7 (Mittelwert) auf 16,3 Punkte (+4,2), die für den Patienten auf jeden Fall spürbar ist“, betonte Prof. Dr. med. Sabine Kliesch, Studienleiterin der EDDIG-Studie. Des Weiteren zeigte sich eine signifikante klinische Verbesserung der Lebensqualität (+22,6% QoL-Med) und der Patientensouveränität (+11,3%, PAM-13). Subgruppenanalysen bestätigten zudem den Behandlungseffekt über alle ED-Formen hinweg – unabhängig von der begleitenden Therapie mit PDE5-Inhibitoren.

Auch in den sekundären Endpunkten überzeugte Kranus Edera im Vergleich zur Kontrollgruppe. So zeigte sich eine relevante Verbesserung der Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie z.B. des Bauchumfanges (-3,04 cm in IG; -0,03 cm in KG; $p=0,0477$) und des BMI (-0,37 kg/m² in IG; -0,01 kg/m² in KG; $p=0,0027$). Auch bei der Erektionshärte (Rigidität), gemessen mittels EHS (Erection Hardness Score), konnte eine Verbesserung verzeichnet werden.

Der vollständige Bericht mit Angabe der Referenzen wurde bereits online veröffentlicht unter https://www.urologen-infoportal.de/meldungen/aa_2023_juni_kranus_edera.php



Sauberes Wasser.
Überlebenswichtig,
aber nicht
selbstverständlich.

Deutsches Rotes Kreuz e.V.
IBAN: DE63 3702 0500 0005 0233 07
BIC: BFSWDE33XXX

**Ihre
Spende
hilft!**

www.drk.de



Leitliniengerechte Testosterontherapie

Zur Behandlung des männlichen Hypogonadismus haben sich in Deutschland insbesondere transdermale Testosteron-Gele und i.m. Depotinjektionen etabliert. Vor Beginn einer Testosterontherapie ist es jedoch wichtig, das individuelle Nutzen-Risiko-Verhältnis des Patienten abzuwägen. Anleitungen zu patientengerechten Auswahlkriterien, zu Therapiezielen und zu sicherheitsrelevanten Aspekten finden sich in den verschiedenen internationalen Leitlinien wie z.B. der European Association of Urology (EAU) [1] und der US-amerikanischen Endocrine Society [2]. Sie empfehlen als Therapieziel einen Gesamttestosteronwert im mittleren Normbereich. Ebenfalls in den Leitlinien verankert ist das regelmäßige Monitoring der Testosteron-Serumwerte sowie des Hämatokrits (Hkt) [1,2]. Testosteron-Gele (z.B. Testogel® Dosiergel) [3] zählen zu den Testosteron-Applikationsformen mit vorteilhaftem Sicherheitsprofil und ermöglichen damit eine leitliniengerechte Therapie hypogonadaler Patienten.

Feststellung eines therapiebedürftigen Testosterondefizits

Zur Bestätigung eines Testosteronmangels bedarf es der labormedizinischen Erfassung eines erniedrigten Gesamttestosteron-Spiegels bei zwei gesonderten morgendlichen Bestimmungen. Liegt ein Gesamttestosteron <12 nmol/l oder freies Testosteron <225 pmol/l im Serum vor und der Patient weist entsprechende Beschwerden auf, besteht gemäß der aktuellen EAU-Leitlinie „Sexual and Reproductive Health“ aus dem Jahr 2023 ein therapiebedürftiger Testosteronmangel [1]. Für Patienten mit einem solchen symptomatischen Hypogonadismus ist der anzustrebende Gesamttestosteron-Spiegel in den meisten Leitlinien wie denen der EAU [1] und der Endocrine Society [2] im mittleren Normbereich angesiedelt.

Serum-Testosteron: „Biomarker“ für Gesamtsterblichkeit

Der symptomatische Testosteronmangel bei Männern stellt eine Indikation für die exogene Gabe von Testosteron dar. Sowohl unphysiologisch hohe als auch zu niedrige Testosteronspiegel sind mit einer erhöhten Sterbewahrscheinlichkeit assoziiert („U-Kurve“, Abb.) [4]. Das ist insbesondere bei älteren hypogonadalen Patienten mit kardiovaskulären oder metabolischen Begleiterkrankungen

relevant. Eine Auswertung von Daten kardiovaskulär vorerkrankter Männer ergab, dass ein niedriges Gesamttestosteron das Risiko für das Auftreten eines Herzinfarktes, eines Schlaganfalls bzw. Tod durch koronare Herzkrankheit um 37% erhöht [5].

Leitlinienempfehlung zu Testosteron-Gele

Testosteron-Gele (T-Gele) sind gemäß EAU-Leitlinie [1] unter den verfügbaren transdermalen Formulierungen die am häufigsten verwendeten T-Präparate. Bei einer Anwendung alle 24 Stunden wird ein gleichmäßiger Testosteronspiegel ohne Fluktuationen erzielt. Zudem weisen Gele ein vorteilhaftes Sicherheitsprofil auf [1]. In Deutschland kommen derzeit am häufigsten T-Gele sowie lang wirksame i.m. Depotinjektionen mit Testosteronundecanoat (TU) zum Einsatz.

Zu Beginn jeder Testosterontherapie (testosterone replacement therapy, TRT) kann es allerdings behandlungsbedingt zu unerwünschten Wirkungen wie z.B. erhöhten Hämatokrit(Hkt)-Werten kommen. Laut EAU-Leitlinie sollte bei einem Hkt von >54% die TRT abgesetzt und ein Aderlass durchgeführt werden. Nach Normalisierung des Hkt kann die Therapie mit niedrigerer Dosis wieder aufgenommen werden. Ggf. sollte ein Wechsel zu einem topischen T-Präparat erwogen werden [1]. Die Empfehlung basiert u.a. darauf, dass die in Studien bislang beobachteten Erythrozytose-Raten unter einer transdermalen TRT eher niedrig waren [6,7]. Auch die in 2022 veröffentlichte Registerstudie HEAT (HEmatopoietic Affection by Testosterone) [8] konnte diese Beobachtung bestätigen. In der HEAT-Studie zeigte sich im direkten Vergleich, dass durch Anwendung von i.m. TU-Injektionen die Hkt-Werte etwas stärker anstiegen als unter der Verwendung eines T-Dosiergels. Dies sei laut der Autoren vermutlich der günstigeren Pharmakokinetik des T-Gels zuzuschreiben. Durch die morgend-

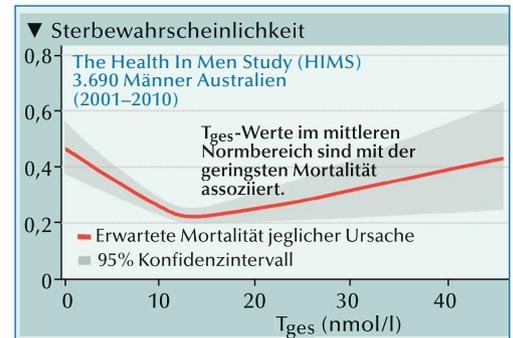


Abb.: Zusammenhang zwischen Gesamttestosteron-Spiegel (T_{ges}) und der Sterbewahrscheinlichkeit: Sowohl zu hohe als auch zu niedrige Testosteronspiegel sind mit einer erhöhten Sterbewahrscheinlichkeit assoziiert [4].

liche T-Gel-Applikation wird der zirkadiane Rhythmus der endogenen Testosteronproduktion imitiert [8]. Die aktuelle EAU-Leitlinie empfiehlt am Anfang einer T-Behandlung eher Gele als lang wirkende Depotpräparate anzuwenden, damit die Therapie bei Bedarf schneller angepasst oder abgebrochen werden kann [1]. Die korrekte Anwendung eines T-Gels führt zu einer zuverlässigen Anhebung des Testosteronspiegels in den mittleren Normbereich [1]. Somit kann auch eine längerfristige TRT mit T-Gele erfolgen.

Sicherheitsrelevante Aspekte der TRT

Die regelmäßige Überprüfung der Testosteron-Serumwerte und des Hämatokrits ist ebenfalls in internationalen Leitlinien festgeschrieben. Laut EAU-Leitlinie empfiehlt sich deren Kontrolle nach 3, 6 und 12 Monaten und danach einmal jährlich [1]. Besondere Bedeutung kommt dem obligatorischen Monitoring bei hypogonadalen Männern mit vorbestehender Herz-Kreislauf-Erkrankung oder chronischer Herzinsuffizienz sowie in der Situation nach venösen Thromboembolien zu [1]. **mk**◀

- [1] Salonia A, et al. 2023. <https://uroweb.org/guidelines/sexual-and-reproductive-health>
 [2] Bhasin S, et al. 2018. JCEM 103:1715-1744
 [3] Fachinformation Testogel® Dosiergel.
 [4] Yeap BB, et al. 2014. JCEM 99:E9-E18.
 [5] Boden WE, et al. 2020. Am Heart J 224:65-76
 [6] Ohlander SJ, et al. 2018. Sex Med Rev. 6(1):77-85
 [7] Pastuszak AW, et al. 2015. Sex Med 3:165-173
 [8] Zitzmann M, et al. 2022. Aging Male 25:134-144

Praxis-Tipp: Seit Juli 2022 steht neben dem bekannten und bewährten Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g (Besins Healthcare Germany GmbH) das gleiche Gel auch in praktischen Beuteln à 40,5 mg Testosteron zur Verfügung, was einer Menge von zwei Hüben aus dem Dosierspender entspricht. Die Beutel bieten mehrere Vorteile gegenüber den bisherigen Testogel® 50 mg Beuteln: Aufgrund der höheren Konzentration (1,62% vs. 1%) wird weniger Gel benötigt, sodass das Gel auf einer kleineren Hautfläche aufgetragen werden kann. Zudem sind die neuen Beutel günstiger. Urologinnen und Urologen sollten daher Patienten, die aktuell die 50 mg Beutel anwenden, auf das neue Testogel® 40,5 mg transdermale Gel im Beutel umstellen.

Osteoonkologie: Leitliniengerechte Supportive Therapie Früher Knochenschutz kann SREs zumindest verzögern

Das Prostatakarzinom metastasiert unter allen soliden Tumoren am häufigsten und vor allem früh im Krankheitsverlauf ins Skelett. Internationale Leitlinien, darunter die S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen Patienten empfehlen, Knochenmetastasen so früh wie möglich zu diagnostizieren und supportiv mit Bisphosphonaten oder RANK-Ligand Antikörpern (z.B. Denosumab) zu behandeln, da damit das Auftreten von skelettbezogenen Ereignissen (SREs) mit allen Folgen verzögert oder verhindert werden kann [1].

Knochenmetastasen treten bei Patienten mit soliden Tumoren häufig auf – allen voran beim Prostatakarzinom (relative Inzidenz 65-90) gefolgt von Mamma- (rel. Inzidenz 65-75) und Lungenkarzinom (relative Inzidenz 17-64) [2,3,4]. Dabei kommt es oft schon früh in der verbleibenden Lebenszeit zu ersten skelettbezogenen Ereignissen (SREs), berichtete Prof. Dr. med. Ingo Diel, Praxisklinik am Rosengarten mit Schwerpunkten wie gynäkologischer Onkologie, Osteoonkologie, Mannheim. So wurde bei Patienten mit Prostatakarzinom mit einem medianen Gesamtüberleben von 34,7 Monaten bereits nach einer medianen Zeit von 10,7 Monaten das erste SRE beobachtet [5,6]. Wie Diel erläuterte, erleiden Patienten mit soliden Tumoren wahrscheinlich mehrere SREs [7], und pathologische Frakturen bei Prostata- und Mammakarzinom waren in Studien mit einem signifikant erhöhten Risiko für Tod assoziiert [8]. Zudem verlängerten skelettale Komplikationen nach Daten aus Großbritannien die Zeit des stationären Aufenthalts von Patienten mit metastasiertem Brust- und Prostatakarzinom [9].

Dass skelettale Komplikationen letztlich auch immer mit hohen Folgekosten verbunden sind, belegt eine Erhebung in mehreren europäischen Ländern [10]. In Deutschland betragen die Kosten für eine nichtvertebrale Fraktur 1.720 €, eine ver-

tebrale Fraktur 2.124 €, eine Knochenbestrahlung 1.694 €, eine Spinalkanalkompression 5.847 € und eine Operation am Knochen 9.407 €. All das unterstreicht laut Diel die Notwendigkeit einer möglichst frühen leitliniengerechten Behandlung von Knochenmetastasen.

Er stellte eine Phase 3-Studien vor, in der insgesamt >5.700 Patienten mit Knochenmetastasen bei fortgeschrittenem Mammakarzinom [11] Prostatakarzinom [12] und verschiedenen anderen soliden Tumoren [13] mit Denosumab (jeweils 120 mg s.c. Q4W + Placebo IV Q4W) versus Zoledronsäure und zusätzlich Vitamin D und Kalzium behandelt wurden. Eine Analyse der Daten von 5.723 Studienteilnehmern ergab für Denosumab bis zum 30. Studienmonat eine 17%ige Risikoreduktion für skelettbezogene Komplikationen [14]. Darin war der RANK-Ligand Antikörper der Zoledronsäure signifikant überlegen (HR=0,83 (95%-KI: 0,76-0,90) $p < 0,0001$). Die Zeit bis zum ersten SRE betrug unter Denosumab 27,6 Monate gegenüber 19,4 Monate unter Zoledronsäure. Die Patienten gewannen mit 8,2 Monaten eine signifikant längere Zeit ohne skelettbezogene Komplikationen [14], hob Diel hervor.

Geht es um Umsetzung die Leitlinienempfehlungen zum Knochenschutz, werden Patienten mit Prostatakarzinom bereits recht gut betreut, es bestehe aber noch "Luft nach oben" interpretierte Diel die Ergebnisse einer aktuellen Untersuchung: Sie ergab, dass 40,1 % Zoledronsäure, 39,9 % Denosumab, 3,1 % Pamidronat und 1,1% Ibandronat erhielten [15].

Dass Patienten mit Prostatakarzinom einen konsequenten Knochenschutz benötigen, machte Prof. Dr. med. Dorothea Weckermann, Direktorin in der Klinik für Urologie, Universitätsklinikum Augsburg, deutlich. So verlieren z.B. Patienten unter einer Hormondeprivation rasch und klinisch relevant an Knochenmasse [16]. Auch hatte – u.a. aufgrund von Fehlklassifizierungen von Osteoporose – in ei-

ner monozentrischen Querschnittstudie jeder 4. bzw. 3. Patient trotz normaler bzw. osteopenischer BMD (bone mineral density) vertebrale Frakturen [17]. Angesichts dieses erhöhten Frakturrisiko bei Männern mit ADT, werde eine frühzeitige Osteoprotektion dringend empfohlen, auch unabhängig vom BMD-T-Score. Besonders wichtig sei die Osteoprotektion ab der ersten Metastase auch für PCa-Patienten mit neuroendokriner/aggressiver Transdifferenzierung.

Ergänzend kann zudem sportliche Betätigung, z.B. Krafttraining oder Fußballtraining die Knochendichte und Bereiche des "Physical Functioning" sowie das lokale Therapieansprechen bessern – und zusätzlich Spaß machen, wie anhand einer Studie mit teilweise metastasierten PCa-Patienten unter ADT gezeigt wurde [18].

Bericht: Ute Ayazpoor

Quelle: Virtueller Fachpresse-Medialog: "Osteoonkologie 2023: Highlights der Mai-Knochensummits" am 24.05.2023, Veranstalter: Amgen.

Referenzen:

- [1] S3-Leitlinie Supportivmedizin – Osteoprotektion Langversion 1.3.pdf.
- [2] D'Oronzo S, et al. 2019. J Bone Oncol 15: 100205
- [3] Macedo F, et al., Oncol Rev 2017; 11:321
- [4] Sousa S, et al. 2018. Calcif Tissue int 2018; 108:227-250
- [5] Saad F, et al. 2002. J Natl Cancer Inst 2002; 94:1458-1468
- [6] Fizazi K, et al. 2017. N Engl J Med 2017;377-352-360
- [7] Rosen LS, et al. 2004. Cancer 100:2613-2621
- [8] Saad F, et al., Cancer 2007; 110:1860-1867
- [9] Oglesby A, et al. 2008. Poster presented at ISPOR, Athens, Greece, 8-11 November 2008
- [10] Hechmati G, et al. 2013. J Med Econ 16: 691-700
- [11] Stopeck AT, et al. J Clin Oncol 28:5132-5139
- [12] Fizazi K, et al. 2011. Lancet 377:813-822
- [13] Henry DH, et al. 2011. J Clin Oncol 29: 1125-1132
- [14] Lipton A, et al. 2012. Eur J Cancer 48:3082-3092
- [15] Link H, et al. 2000. Supportive Care in Cancer 2020
- [16] Maillefert JF, et al. 1999. J Urol 161:1219-1222
- [17] Sullivan S et al., J Clin Densitom 2011; 14(3): 348-353

Innovatives Hydrogel-System zur Entfernung von Nierensteinfragmenten - ein neues Produkt im Urologie-Portfolio der Farco-Pharma

Farco-Pharma hat Purenium GmbH übernommen und mit mediNiK®, dem ersten zertifizierten Medizinprodukt der Purenium GmbH, das eigene Urologie-Portfolio erweitert. Das Zwei-Komponenten-Gel ist ein innovatives Hydrogel-System für die endoskopische Entfernung von Nierensteingries. Es umschließt kleinste Nierensteinbruchstücke (<1 mm) und sorgt so für eine effektive Steingriesbergung.

Das medizinische Hydrogel haftet nicht an Operationsinstrumenten oder der sensiblen Nierenschleimhaut, ist biokompatibel und macht es möglich, auch kleinste Überreste von Nierensteinen endoskopisch zu entfernen.

In Deutschland leiden drei bis fünf Prozent der Bevölkerung an Nierensteinen [1]. Für Betroffene ist mediNiK® der Schlüssel zur Steinfreiheit. Welche Therapie jeweils

angezeigt ist, steht in der aktuellen S2k-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis. Therapieverfahren der ersten Wahl sind die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL), die perkutane Nephrolitholapaxie (PNL) und die flexible Ureterorenoskopie (URS). Dabei können zertrümmerte Nierensteine übrig bleiben. Das Hydrogel mediNiK® wird bei der flexiblen URS angewendet, kann die Reststeine sekundenschnell einbetten und durch die in der flexiblen URS eingesetzten Greifmethoden entfernbar machen.

Das Hydrogel-System funktioniert so, dass die beiden Komponenten des Hydrogels nacheinander über den Katheter, der in den Arbeitskanal des Endoskops eingeführt wird, appliziert werden. Im ersten Schritt umschließt die blaue Komponente des Gels den Steingries. Im zweiten Schritt kommt die gelbe Komponente des Gels hinzu, sodass

sich in Sekundenschnelle ein weiches, zusammenhaftendes Gel bildet, das die Steinreste in seinem Inneren zusammenhält. Es ist so stabil, dass es von den Ärzten mittels Greifinstrument gegriffen werden kann, wobei anschließend die vollständige Beseitigung der Nierensteinfragmente erfolgt: Der Arzt zieht die in Gel „verpackten“ Steinreste vorsichtig mit dem Greifinstrument heraus. Dabei muss man nicht das gesamte „Hydrogelpäckchen“ umfassen, sondern es reicht, wenn man es „an der Spitze“ greift und langsam herauszieht. Ein weiterer Pluspunkt: Das Hydrogel lässt sich im Anschluss einfach und schnell wieder auflösen, wenn die Steinzusammensetzung analysiert werden soll. ◀

Quelle: Farco-Pharma GmbH

[1] Klein S, Nierensteine. Stand 2019. Online: <https://.gelbe-liste.de> Zuletzt abgerufen am: 14.06.2023

urologen.info

21. Jahrgang 2023

www.andrologen.info

www.urologen-infoportal.de

Herausgeber:

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

Redaktion:

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

Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:

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

Verlag:

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

IT-Technik:

D. Machein
www.securait.de

Wissenschaftlicher Beirat:

PD Dr. med. Andreas Bannowsky
Prof. Dr. med. Herrmann M. Behre
Prof. Dr. med. Christian Doehn
Prof. Dr. med. Armin Heufelder
Dr. med. Ulrike Hohenfellner
Prof. Dr. med. Theodor Klotz
Prof. Dr. iur. Matthias Krüger
PD Dr. med. Hans-Joachim Luboldt
Dr. med. Stefan Machtens
Prof. Dr. med. Matthias Oelke
Prof. Dr. med. Detlef Rohde
Prof. Dr. med. Tim Schneider
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 Zogor
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Druckauflage: 4 600



Lektorat:

Martin Werner

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten 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

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

