

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Metastasiertes
kastrationsresistenstes
Prostatakarzinom

Therapieoptionen:
Radionuklidtherapien
Immuntherapien

Therapieresistenzen

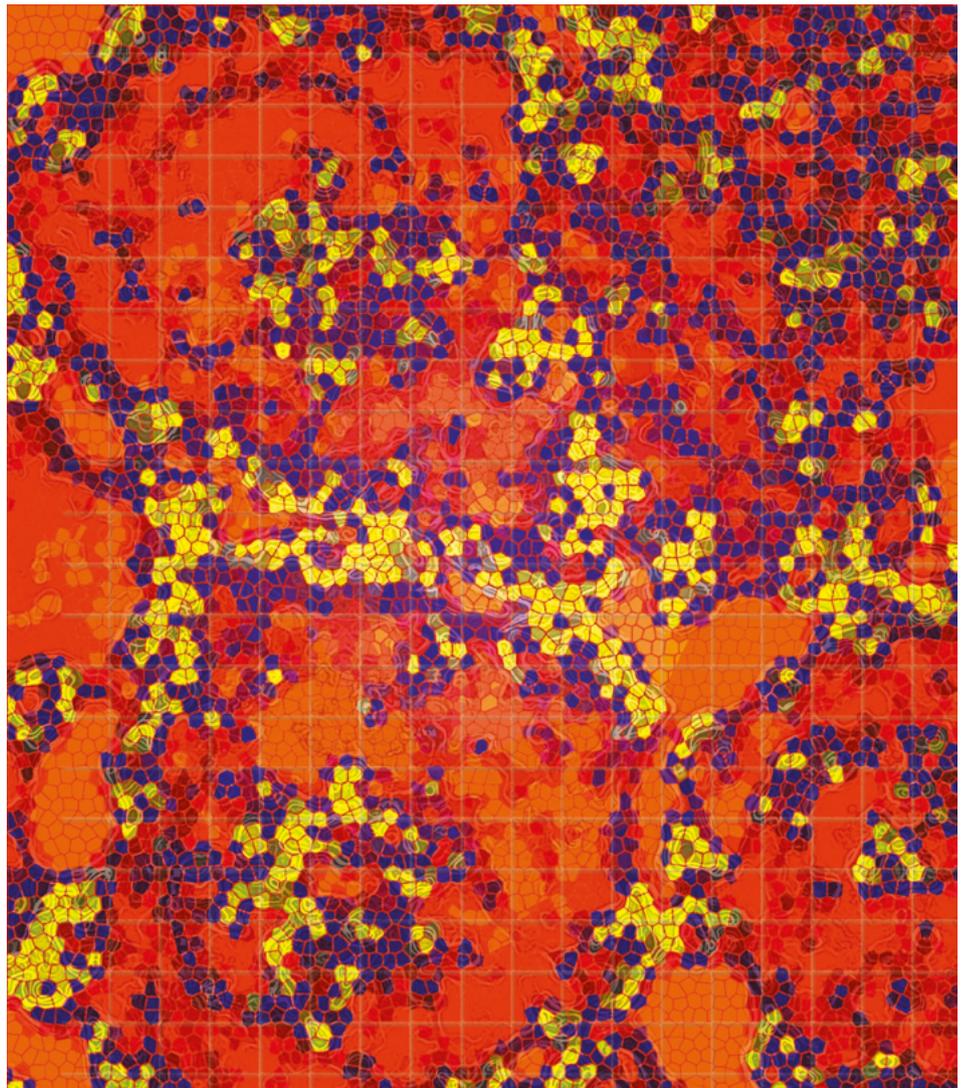
Metastasiertes
Nierenzellkarzinom
Real-World-Daten zur
IO-basierten Therapie

Andrologie

Benefits einer
Testosteronsubstitution

Testosteronausgleich bei
hypogonadalen Männern
mit Diabetes

Neues vom ASCO GU



Die einzigste orale ADT

Rasche, anhaltende
Unterdrückung von
Testosteron ohne
initialen Schub.¹

N3
Ab sofort:
Quartals-
packung
erhältlich!



ORGOVYX®
(Relugolix)^{120 mg}
Filmtabletten

1) Shore ND, et al. N Engl J Med. 2020;382(4):2187–2196. 2) Fragkoulis C, et al. Arab J Urol. 2021;19(4):460–463. 3) Fachinformation Orgovyx 120 mg Filmtabletten Stand 06-2023.

Orgovyx 120 mg Filmtabletten

▼ **Wirkstoff:** Relugolix. **Zus.:** Jede Filmtabl. enth. 120 mg Relugolix. **Sonst. Best.:** Mannitol (E421), Croscarmellose-Natrium (E468), Hydroxypropylcellulose (E463), Magnesiumstearat (E572), Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Carnaubawachs (E903). **Anw.:** Behandl. v. erw. Pat. mit fortgeschritt. hormonsensitivem Prostatakarzinom. **Gegenanz.:** Überempfg. gg. Wirkstoff od. sonst. Best. **Nebenw.:** *Sehr häufig:* Hitzewall., Diarrhoe^a, Obstip., Schm. d. Musk- u. Skelettsystems^b, Ermüd.^c. *Häufig:* Anämie, Gynäkomastie, Schlaflosig., Depress., Schwindelgef., Kopfschm., Hypertonie, Übelk., Hyperhidrosis, Ausschlag, Libido verm., Gewicht erh., Glukose erh.^d, Triglyzerid erh.^d, Cholesterin im Blut erh.^e. *Gelegentlich:* Osteopor. / Osteopenie, Aspartat-Aminotransferase erh., Alanin-Aminotransferase erh.^f. *Selten:* Myokardinfarkt. *Nicht bekannt:* QT Verläng. ^a Umfasst Diarrhoe u. Kolitis; ^b Umfasst Arthralgie, Rückenschm., Schm. in d. Gliedmaßen, Schm. d. Muskel- u. Skelettsystems, Myalgie, Knochenschm., Nackenschm., Arthritis, muskuloskel. Steifigkeit, Thoraxschm. nicht kardialen Urspr., Wirbelsäulenschm. u. muskuloskel. Beschw.; ^c Umfasst Ermüdung u. Asthenie; ^d Erhöht. Grad 3/4, die durch Überwachung mittels klin. Laboruntersuch. festgest. wurde; ^e Keine Cholesterinerhöhung. > Grad 2 gemeldet. **Warnhinweise:** Trockenmittel nicht schlucken. **Verschreibungspflichtig.** *Weitere Informationen siehe Fach- und Gebrauchsinfo.* **Zulassungsinhaber:** Accord Healthcare S.L.U., World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6^a planta, 08039 Barcelona, Spanien. **Örtlicher Vertreter:** Accord Healthcare GmbH, Hansastrasse 32, München, info@accord-healthcare.de. **Stand:** 06-2023.

Mehr zu
ORGOVYX®:



URO-ONKOLOGIE

- 4-6 **Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom**
Therapieoptionen (2)
- Radionuklidtherapien
 - Immunonkologie
- 7-19 **Therapieresistenzen**
- Resistenzspektrum gegenüber Antihormontherapien der neuen Generation
 - Reaktivierung der Signalkaskade auf der Androgenrezeptor-Achse
 - Umgehung der AR-Transaktivierung mittels alternativem Steroidhormonrezeptor
 - Resistenzmechanismen durch Aktivierung der Wnt-Signalachsen
- 20-25 **Lymphome der Prostata**
Nierenzellkarzinom
 Patientenbewertung der Ergebnisse von adjuvanten Pembrolizumab versus Placebo
Metastasiertes Urothelkarzinom
 Enfortumab-Vedotin plus Pembrolizumab versus Chemotherapie
Metastasiertes Nierenzellkarzinom
 Real-World-Daten zur IO-basierten Therapie

Kongressbericht vom ASCO GU 2024

- 26-31 **Prostatakarzinom**
 Olaparib plus Abirateron im metastasierten kastrationsresistenten Stadium
 Absetzen von Enzalutamid bei Hochrisikopatienten
 Kognitive Störungen unter Enzalutamid und Abirateron
Nierenzellkarzinom
 Adjuvante Pembrolizumab-Therapie erreicht Gesamtüberlebensvorteil
 Nivolumab plus Cabozantinib bei therapienaiven NZK-Patienten
 Doppelte Immunblockade wirksam als Erstlinientherapie
 Lebensqualität und Symptomlast mit neuer zielgerichteter Therapiestrategie
Urothelkarzinom
 Konsistenter PFS- und OS-Vorteil mit ADC und Checkpoint-Immuntherapie

ANDROLOGIE

- 32-35 **Benefits einer Testosteronsubstitution bei diversen Patienten-Subgruppen**
 Effekte einer Ernährung mit wenig Kohlenhydraten auf die erektile Funktion und den Serum-Testosteronspiegel bei hypogonadalen Männern mit metabolischem Syndrom
 Glykämische Variabilität bei hypogonadalen Männern mit Diabetes unter Testosteron-ausgleich
 Impressum

VI. Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom: Therapieoptionen

Radionuklidtherapien

Bei der Radionuklidtherapie wird dem Patienten eine radioaktive Substanz verabreicht, die sich in bestimmten Tumorgewebe anreichert und dort auf kurze Distanz Zellen zerstört. Der Alphastrahler Radium-223 (Ra-223) ist ein Calciumanalogon, das in das Hydroxylapatit neu gebildeter Knochensubstanz eingebaut wird. Bei von Knochenmetastasen betroffenen Prostatakrebspatienten erfolgt der Einbau in erhöhtem Maß innerhalb von knochenbildenden osteoblastischen Metastasen, wie sie beim Prostatakarzinom überwiegend vorliegen. Durch Ra-223 werden dabei gezielt benachbarte Tumorzellen von energiereicher α -Strahlung getroffen und sind damit einem lokalisierten zytotoxischen Effekt ausgesetzt.

Das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) ist ein Plasmamembran-Glykoprotein, das selektiv von Prostatazellen exprimiert wird. Sein Expressionsspiegel ist in Adenokarzinomen der Prostata sehr stark erhöht. Die klinisch eingesetzten PSMA-Liganden sind kleine peptidähnliche Moleküle, die an die extrazelluläre, katalytische Domäne des PSMA binden, aber vom Enzym nicht gespalten werden können. Lutetium-177 [¹⁷⁷Lu]-PSMA-617 ist ein radioaktiv markiertes kleines Molekül, das mit hoher Affinität an PSMA bindet, so dass die emittierten Betateilchen unmittelbar die Zellen eines mCRPC beschließen können.

Knochenaffines Radionuklid Radium-223

An der Alphasymptomatische Prostata Cancer Patients (ALSYMPCA)-Studie waren 921 Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs beteiligt. Die Studienteilnehmer waren auf die Behandlungsarme mit entweder Radium-223 (sechs intravenöse Injektionen, eine alle 4 Wochen) plus die beste Standardbehandlung oder Placebo plus beste Standardbehandlung randomisiert worden. Als primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben festgelegt worden. Unter den sekundären Endpunkten war auch die Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis – wie einer Knochenfraktur, einer Rückenmarkskom-

pression – oder bis zur Notwendigkeit einer Bestrahlung knochenbezogener Symptome.

Radium-223 in Kombination mit neueren Behandlungsmethoden

Seit Abschluss der ALSYMPCA-Studie, haben sich verschiedene neue Behandlungsmethoden des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms in einem weiten Rahmen etabliert. Hierzu gehören auch die Hormontherapien der neuen Generation und in jüngerer Zeit die PARP-Inhibitoren. Insofern wird Radium-223 gegenwärtig in Kombination mit anderen Behandlungsformen untersucht. Mit der Kombination von Radium-223 und Abirateron war allerdings keine Verbesserung des skelettalen symptomatisch ereignisfreien Überlebens erreicht worden. Die Kombination war in der ERA-223-Studie bei mCRPC-Patienten im Vergleich zu Placebo sogar mit vermehrten Knochenfrakturen assoziiert (Smith et al., 2019).

Laufenden Phase-III-Studien untersuchen bei mCRPC-Patienten Radium-223 in Kombination mit Enzalutamid oder Darolutamid; sowie mit Docetaxel. Ferner sind Phase-I/II-Prüfungen im Gange, in denen die Kombinationen von Radium-223 mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (Pembrolizumab, Nivolumab, Avelumab) als auch mit PARP-Inhibitoren (Olaparib, Niraparib) ausgelotet werden.

Real-World-Daten mit Ra-223-Behandlung

In einem Real-World-Umfeld wurden Effektivität und Sicherheit von Radium-223 retrospektiv bewertet. Dabei galt es festzustellen, welche Patienten in Finnland seit der Einführung von der Behandlung mit Radium-223 am meisten profitiert haben (Hyväkkä et al., 2023).

Das mediane Gesamtüberleben (OS) von 160 identifizierten Patienten betrug 13,8 Monate und das mediane progressionsfreie Überleben 4,9 Monate. Blieben die Werte für die alkalische Phosphatase (ALP) vor und während der Behandlung mit Radium-223 im Normbereich, oder gelangten durch Reduktion eines erhöhten ALP-Spiegels in den Normbereich war ein längeres OS registriert worden als bei durchweg erhöhter ALP ($p < 0,0001$) (Abb. 1A). Ein hoher PSA-Spiegel (≥ 100 µg/l) vor der Ra-

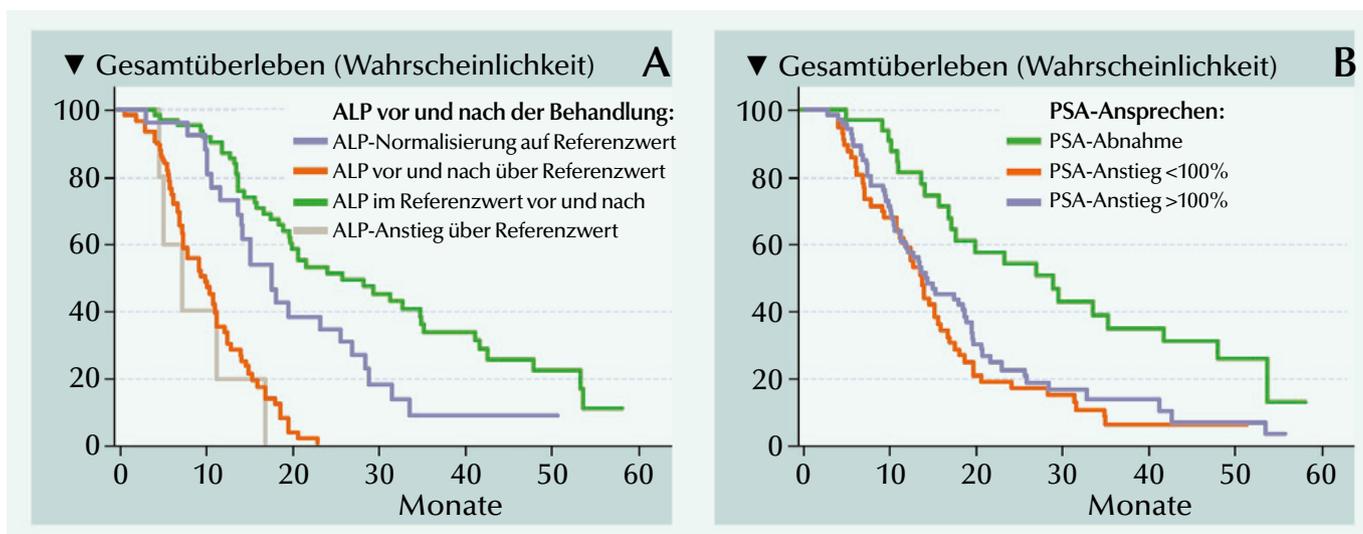


Abb. 1: Gesamtüberleben (A) entsprechend dem Ansprechen der alkalischen Phosphatase (ALP) und (B) nach PSA-Ansprechen (Hyväkä et al., 2023).

dium-223-Behandlung bedeutete ein geringeres OS als ein niedriger PSA-Spiegel ($<20 \mu\text{g/l}$) ($p = 0,0001$) (Abb 1B). Die meisten Patienten (57%) hatten eine Schmerzlinderung erfahren, die auch Indikator für ein längeres OS war ($p = 0,002$). Die Tolerierung der Radium-223-Behandlung war zufriedenstellend. Toxizitäten waren zumeist von geringem Grad (Hyväkä et al., 2023).

¹⁷⁷LuPSMA plus Standardbehandlung versus alleinige Standardbehandlung

Mit VISION einer internationalen Open-label-Studie der Phase 3 war bei Männern mit PSMA-positivem mCRPC eine Behandlung mit ¹⁷⁷LuPSMA-617 plus Standardbehandlung (SOC; standard of care) im Vergleich zu alleiniger SOC bewertet worden. Insgesamt 831 Patienten waren im Verhältnis 2:1 auf eine Gruppe mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (7,4 GBq alle 6 Wochen für 6 Zyklen) plus (SOC und eine Gruppe mit alleiniger SOC randomisiert worden. Bei den Behandlungsmethoden einer SOC waren eine zytotoxische Chemotherapie und Radium-223 ausgeschlossen (Sartor et al., 2021; Morris et al., 2021).

Die beiden alternativen primären Endpunkte waren das von einem unabhängigen zentralen Review bewertete radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS) und das Gesamtüberleben (OS).

Das radiographische progressionsfreie Überleben war in der Gruppe mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + SOC gegenüber der Gruppe mit SOC alleine deutlich verlängert (Abb. 2) (medianes rPFS, 8,7 vs. 3,4 Monate; HR, 0,40; $p < 0,001$). Auch für das OS wurde mit der Radioligandentherapie gegenüber der SOC alleine eine deutliche Verlängerung ermittelt (medianes OS, 15,3 vs. 11,3 Monate; HR, 0,62; $p < 0,001$, einseitig).

Die Ergebnisse der hauptsächlich sekundären Endpunkte waren allesamt zugunsten der Gruppe mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 + SOC signifikant besser als mit alleiniger SOC. Diese beinhalten die vom unabhängigen zentralen Review bestimmten objektiven Ansprechraten (29,8% versus 1,7%) und DCR (89,0% versus 66,7%) wie auch die Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (median 11,5 versus 6,8 Monate; HR, 0,50).

Hochgradige behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse traten bei 52,7% der Patienten auf, die SOC in Verbindung mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 erhielten, verglichen mit 38% der Patienten mit SOC alleine. Auch bei der erhöhten Rate hochgradiger behandlungsbedingter un-

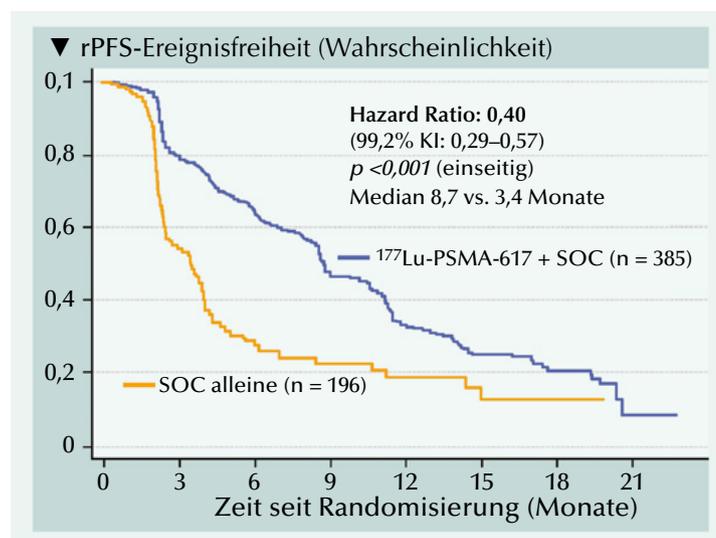


Abb. 2: Kaplan-Meier-Schätzungen des radiographisch progressionsfreien Überlebens (rPFS) nach The Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3 (PCWG3)-Kriterien durch einen unabhängigen zentralen Review (Sartor et al., 2021; Morris et al., 2021).

erwünschter Ereignisse wurde die Therapie mit ^{177}Lu -PSMA-617 als gut tolerierbar eingeschätzt.

^{177}Lu PSMA im Vergleich mit Cabazitaxel

In der Studie TheraP wurde die Therapie mit ^{177}Lu -PSMA-617 versus Cabazitaxel in der Zweitlinie bei 200 Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und Progress nach Docetaxel untersucht. Vor der Randomisierung erhielten die Patienten eine diagnostische Untersuchung mit ^{68}Ga -PSMA-11 und FDG PET/CT. Von den registrierten Patienten wurden 61 aufgrund geringer PSMA-Expression oder eines diskordanten FDG-Ergebnisses nicht randomisiert. Primärer Endpunkt war die PSA-Reduktion $\geq 50\%$ ab Therapiebeginn. Die sekundären Endpunkte umfassten u.a. das progressionsfreie Überleben (PFS) nach 12 Monaten, die Ansprechrate nach RECIST-Kriterien, Nebenwirkungen der Grade 3-4 und die Lebensqualität laut Patientenberichten.

Mit einem Follow-up von median 3 Jahren ergab sich im ^{177}Lu -PSMA-617-Arm eine Reduktion des Progressionsrisikos um 38% gegenüber der Therapie mit Cabazitaxel (HR=0,62; $p=0,0028$). Für das Gesamtüberleben wurde kein Unterschied registriert (OS: HR=0,97; $p=0,99$). Das OS war deutlich kürzer für Patienten mit geringer PSMA-Expression oder diskordanter Ergebnisse der Voruntersuchung, die nicht in einen der beiden Studienarme eingeschlossen worden waren (Abb. 3).

Die Autoren schlussfolgerten, dass die Ergebnisse der TheraP-Studie die bevorzugte Wahl von ^{177}Lu -PSMA617 vor Cabazitaxel für Patienten mit PSMA-positivem progredientem mCRPC nach Docetaxel und AR gerichteter Therapie, auf Basis einer höheren PSA-

Ansprechrate (66% vs. 37%), dem höheren PFS-Vorteil (12-Monats-PFS-Rate 19% vs. 3%), der verbesserten Lebensqualität und einer geringeren Rate an Grad 3-4-Nebenwirkungen (33% vs. 53%) sowie dem nun gezeigten vergleichbaren Gesamtüberleben bestätigen (Hofman et al., 2021; 2022).

Lutetium-177-PSMA-Radioligandentherapie des mCRPC in Deutschland

Auf dem ASCO GU in 2023 erläuterten Flegar et al. den Vormarsch der Lutetium-177-PSMA-Radioligandentherapie beim metastasierten CRPC in Deutschland. Die Intention ihrer Studie war es, die Dynamik der gegenwärtigen Entwicklungstendenz dieser Behandlungsmöglichkeit zu untersuchen. Die Daten des Statistisches Bundesamt (DESTATIS) machen deutlich, dass die Behandlung von mCRPC mit ^{177}Lu -PSMA-Radioligandentherapie in den Jahren von 2016 bis 2020 in Deutschland als zusätzliche Therapieoption rapide zugenommen hat. Es wurden 12.553 Fälle identifiziert, bei denen die ^{177}Lu -PSMA-Radioligandentherapie eingesetzt worden war. Die Anzahl der ^{177}Lu -PSMA-Radioligandentherapien nahm während des Untersuchungszeitraums beständig von 1.026 auf 3.328 Therapien zu (ein Plus von 576 Radioligandentherapien/Jahr; $p<0,005$). Das ist insofern eine bemerkenswerte Entwicklung, als die Therapie von der EMA erst im Dezember 2022 zugelassen wurde (Flegar et al., 2023).

Die Zulassung des auf dem Wirkstoff Lutetium- ^{177}Lu PSMA-617 basierenden Medikaments für die Behandlung von metastasiertem Prostatakrebs, der das Oberflächenmolekül PSMA (prostataspezifisches Membran-Antigen) trägt, erfolgte am 13. 12. 2022 durch die europäische Kommission. jfs ◀

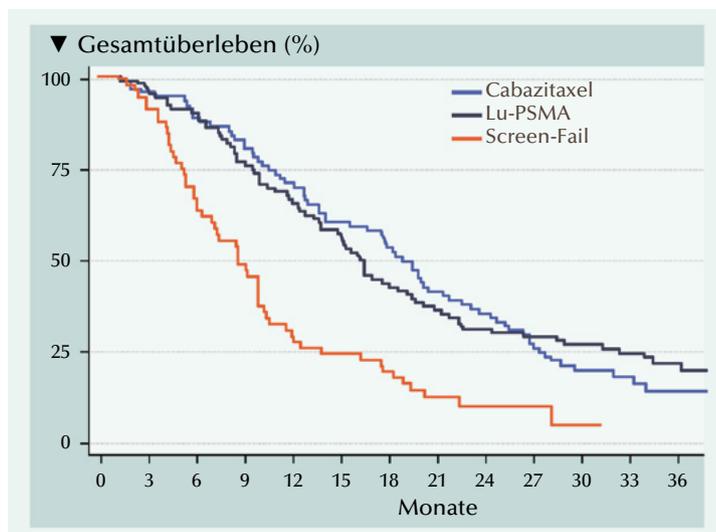


Abb. 3: Gesamtüberleben (OS) im Cabazitaxel- und Lu-PSMA-Studienarm, sowie bei Patienten, die aufgrund von geringer PSMA-Expression oder eines diskordanten FDG PET/CT-Ergebnisses nicht behandelt wurden (Screen-Fail) (Hofman et al., 2022).

Flegar L, Thoduka SG, Librizzi D, et al. 2023. Lutetium-177 PSMA radioligand therapy for metastatic castration resistant prostate cancer in Germany: Population-based data with multicenter validation from 2016 to 2020. J Clin Oncol 41(6_suppl):146–146.

Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. 2021. [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): A randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet 2021; 397:797–804.

Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. 2022. TheraP: ^{177}Lu PSMA-617 (LuPSMA) versus cabazitaxel in metastatic castration resistant prostate cancer progressing after docetaxel: Overall survival after median follow-up of 3 years (ANZUP 1603). ASCO 2022, Abstr. #5000.

Hyväkkä A, Kääriäinen OS, Utriainen T, et al. 2023. Radium-223 dichloride treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer in Finland: A real-world evidence multicenter study. Cancer Med 12: 4064–4076.

Morris MJ, de Bono JS, Chi KN, et al. 2021. Phase III study of lutetium-177-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION). J Clin Oncol 39 (suppl_15) abstr LBA4.

Sartor O, de Bono JS, Chi KN, et al. 2021. Phase III study of lutetium-177-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION). N Engl J Med 385:1091–1103.

Smith M, Parker C, Saad F, et al. 2019. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 20:408–419.



**KEYTRUDA®-basierte
Therapie beim frühen RCC**



KEYTRUDA®. Um die Chance auf Heilung zu verbessern.*

KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms (RCC) mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei Erwachsenen angezeigt.

KEYTRUDA®
Pembrolizumab, MSD

* KEYNOTE-564: adj. KEYTRUDA® (n=496) vs. Placebo (n=498); zulassungsrelevante Daten: krankheitsfreies Überleben (DFS, disease-free survival): HR=0,68 (95%-KI: 0,53–0,87; p=0,0010), mediane Nachbeobachtungszeit: 23,9 Monate; Follow-up-Analyse: DFS HR=0,63 (95%-KI: 0,50–0,80), mediane Nachbeobachtungszeit: 29,7 Monate, explorative Analyse



www.msd.de

KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Pembrolizumab **Zus.: Arznei. wirts. Bestandt.:** 1 Durchstechfl. (4 ml) enth. 100 mg Pembrolizumab, 1 ml Konz. enth. 25 mg Pembrolizumab. **Sonst. Bestandt.:** L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Saccharose, Polysorbat 80 (E 433), Wasser für Injekt.-zwecke. **Anw.:** Als Monotherapie zur Behandl. d. fortgeschrittenen (nicht resezierbaren od. metastasierenden) Melanoms b. Kdm. u. Jugendl. ab 12 Jahren u. Erw. Als Monotherapie zur adjuvanten Behandl. d. Melanoms in d. Tumorstadien IIB, IIC od. III nach vollst. Resektion b. Kdm. u. Jugendl. ab 12 Jahren u. Erw. Als Monotherapie zur adjuvanten Behandl. d. nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) m. hohem Rezidivrisiko nach vollständiger Resektion u. Platin-basierter Chemother. b. Erw. Als Monotherapie zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden NSCLC m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50 %) ohne EGFR- od. ALK-pos. Tumormutationen b. Erw. In Komb. m. Pemetrexed u. Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- od. ALK-pos. Tumormutationen b. Erw. In Komb. m. Carboplatin u. entweder Paclitaxel od. nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden plattenepithelialen NSCLC b. Erw. Als Monotherapie zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierenden NSCLC m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 1 %) nach vorheriger Chemother. b. Erw. Pat. m. EGFR- od. ALK-pos. Tumormutationen sollten vor Ther. ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgericht. Ther. erhalten haben. Als Monotherapie zur Behandl. d. rezidivierenden od. refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) b. Kdm. u. Jugendl. ab 3 Jahren u. Erw. nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) od. nach mind. 2 vorangegang. Ther. wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt. Als Monotherapie zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Ther. b. Erw. Als Monotherapie zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierenden Urothelkarzinoms b. Erw. die nicht für e. Cisplatin-basierte Ther. geeignet sind u. deren Tumoren PD-L1 m. einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren. Als Monotherapie od. in Komb. m. Platin- u. 5-Fluorouracil(5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden od. nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) b. Erw. m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1). Als Monotherapie zur Behandl. d. rezidivierenden od. metastasierenden HNSCC m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS ≥ 50 %) und einem Fortschreiten der Krebserkrank. während od. nach vorheriger Platin-basierter Ther. b. Erw. In Komb. m. Axitinib zur Erstlinienbehandl. d. fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) b. Erw. In Komb. m. Lenvatinib zur Erstlinienbehandl. d. fortgeschrittenen RCC b. Erw. Als Monotherapie zur adjuvanten Behandl. des RCC m. erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie od. nach Nephrektomie u. Resektion metastasierter Läsionen b. Erw. Tumoren m. hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) od. m. e. Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR): Kolorektalkarzinom (CRC): Als Monotherapie d. CRC m. MSI-H od. m. e. dMMR wie folgt b. Erw.: - zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden CRC, - zur Behandl. d. nicht resezierbaren od. metastasierenden CRC nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie; Nicht-kolorektale Karzinome: Als Monotherapie zur Behandl. d. folgenden Tumoren m. MSI-H od. m. e. dMMR b. Erw.: - fortgeschrittenes od. rezidivierendes Endometriumkarzinom m. e. Fortschreiten d. Erkrank. während od. nach vorheriger Platin-basierter Ther. in jedem Krankheitsstadium, wenn e. kurative chirurg. Behandl. od. Bestrahlung nicht in Frage kommt, - nicht resezierbares od. metastasierendes Magen-, Dünndarm-, od. biläres Karzinom m. e. Fortschreiten d. Erkrank. während od. nach mind. e. vorherigen Ther. In Komb. m. e. Platin- u. Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandl. d. lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren od. metastasierenden Ösophaguskarzinoms b. Erw. mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10). In Komb. m. Chemotherapie zur neoadjuvanten u. anschl. nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. frühen triple-negativen Mammakarzinoms (TNBC) m. hohem Rezidivrisiko b. Erw. In Komb. m. Chemotherapie zur Behandl. d. lokal rezidivierenden nicht resezierbaren od. metastasierenden TNBC m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) b. Erw. d. keine vorherige Chemotherapie zur Behandl. d. metastasierenden Erkrank. erhalten haben. In Komb. m. Lenvatinib zur Behandl. d. fortgeschrittenen od. rezidivierenden Endometriumkarzinoms (EC) b. Erw. m. e. Fortschreiten der Erkrank. während od. nach vorheriger Platin-basierter Ther. in jedem Krankheitsstadium, wenn e. kurative chirurg. Behandl. od. Bestrahlung nicht in Frage kommt. In Komb. m. Chemotherapie m. od. ohne Bevacizumab zur Behandl. d. persistierenden, rezidivierenden od. metastasierenden Zervixkarzinoms m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) b. Erw. In Komb. m. Trastuzumab sowie e. Fluoropyrimidin- u. Platin-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandl. d. lokal fortgeschrittenen, nicht resezierbaren od. metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms d. Magens od. d. gastroösophagealen Übergangs bei Erw. mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1). In Komb. m. e. Fluoropyrimidin- u. Platin-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandl. d. lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren od. metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms d. Magens od. d. gastroösophagealen Übergangs bei Erw. m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1). **Gegenanz:** Überempf.-keit gg. d. Wirkstoff od. d. e. d. Sonst. Bestandt. **Vorsicht bei:** Schwere Einschränkung d. Nierenfunkt. od. allo-HSZT). **Zusätzl. b. klass. HL:** B. allo-HSZT bei klass. HL nach Ther. m. Pembrolizumab sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung (GVHD u. schwere Lebervenenverschlusskrankheit als Komplikation, beobachtet). Pat. m. schwerer od. lebensbedrohli. immuner. Nebenw. in der Anamnese. Unter den immuner. Nebenw. waren schwere Fälle u. Todesfälle. Hinw. zu Schwangersch./Stillzeit beachten. **Nebenw.: Monotherapie:** *Sehr häufig:* Anämie, Hypothyreose, Vermind. Appetit, Kopfschm. Dyspnoe; Husten, Diarrhö; Abdominalschm.; Übelk.; Erbr.; Obstipat; Pruritus; Hautausschl. Muskuloskelett. Schm.; Arthralgie; Ermüdung/Fatigue; Asthenie; Ödeme; Fiebr. *Häufig:* Pneumonie, Thrombozytopenie; Neutropenie; Lymphopenie. Infusionsbed. Reakt. Hypertyreose, Hypokalziämie; Hypokalziämie; Hypokalziämie; Myelitis; Optikusneuritis; Meningitis (aseptisch). Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom. Trock. Augen. Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern). Hypertonie. Pneumonitis. Kolitis; Mundtrockenh. Hepatitis. Schwere Hautreakt.; Erythem; Dermatitis; trock. Haut; Vitiligo; Ekzem; Alopezie; akneiforme Dermatitis. Myositis; Schm. in d. Extremitäten; Arthritis. Grippeähnli. Erkrank. Schüttelfrost. ALT erhöht; AST erhöht; Hyperkalziämie; Bilirubin im Blut erhöht; Kreatinin im Blut erhöht; Kreatinin im Blut erhöht; Hyperkalziämie. *Gelegentl.:* Leukopenie; Immuntrombozytopenie; Eosinophilie, Sarkoidose, Nebenniereninsuff.; Hypophysitis; Thyreoiditis. Typ-1-Diabetes-mellitus. Myasthenie-Syndrom; Epilepsie. Uveitis. Myokarditis; Perikarderguss; Perikarditis. Pankreatitis; Gastritis; gastrointestinale Ulzeration. Psoriasis; lichenoides Keratose; Papeln; Änd. d. Haarfarbe. Tendosynovitis. Nephritis. Amylase erhöht. *Selten:* Hämophagocytozytische Lymphohistiozytose; hämolyt. Anämie; isolierte aplast. Anämie. Hypoparathyreoidismus. Guillain-Barré-Syndrom; Myasthenie-Syndrom. Dünndarmperforation. Sklerosierende Cholangitis. SJS; Erythema nodosum; TEN. Sjögren-Syndrom. Nicht-infektiöse Zystitis. *Nicht bekannt:* Abstoßung e. soliden Organtransplantats. **Zusätzl.:** Hinw. zu Abw. b. Laborwerten beachten. *In Komb. m. Chemotherapie:* *Sehr häufig:* Neutropenie; Anämie; Thrombozytopenie; Leukopenie. Hypothyreose. Hypokalziämie; Vermind. Appetit. Kopfschm. Dyspnoe; Husten, Diarrhö; Abdominalschm.; Obstipat. Alopezie; Hautausschl.; Pruritus. Muskuloskelett. Schm.; Arthralgie. Ermüdung/Fatigue; Asthenie; Fiebr. ALT erhöht; AST erhöht. *Häufig:* Pneumonie. Febrile Neutropenie; Lymphopenie. Infusionsbed. Reakt. Nebenniereninsuff.; Thyreoiditis; Hypertyreose. Hypokalziämie. Geschmacksstör.; Lethargie. Trock. Augen. Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern). Hypertonie. Pneumonitis. Kolitis; Mundtrockenh. Hepatitis. Schwere Hautreakt.; Erythem; Dermatitis; trock. Haut; Vitiligo; Ekzem; Alopezie; akneiforme Dermatitis; Dermatitis; Ekzem. Myositis; Schm. in d. Extremitäten; Arthritis. Akutes Nierenvers. Ödeme; grippeähnli. Erkrank. Schüttelfrost. Alkalische Phosphatase im Blut erhöht; Bilirubin im Blut erhöht; Kreatinin im Blut erhöht; Hyperkalziämie. *Gelegentl.:* Eosinophilie. Hypophysitis. Typ-1-Diabetes-mellitus. Enzephalitis; Epilepsie. Uveitis. Myokarditis; Perikarderguss; Perikarditis. Vaskulitis. Pankreatitis; gastrointestinale Ulzeration. Psoriasis; lichenoides Keratose; Vitiligo; Papeln. Tendosynovitis. Nephritis; nicht-infektiöse Zystitis. Amylase erhöht. *Selten:* Hämolytische Anämie; Immuntrombozytopenie. Sarkoidose. Hypoparathyreoidismus. Guillain-Barré-Syndrom. Myasthenie-Syndrom. Dünndarmperforation. Sklerosierende Cholangitis. SJS; Erythema nodosum; Änd. d. Haarfarbe. Sjögren-Syndrom. **Zusätzl.:** Hinw. zu Abw. b. Laborwerten beachten. **Warnhinw.:** Nicht schütteln. **Hinw.:** Falls im Anwendungsgebiet angegeben, Pat. für e. Behandl. aufgrund der PD-L1-Tumor-Expression bzw. des MSI-H/dMMR-Tumorstatus, jeweils mittels eines validierten Tests bestätigt, selektieren. Zuverlässige Verhütungsmethode b. Frauen im gebärf. Alter wäh. od. bis min. 4 Mon. nach letzter Dosis. **Verschreibungspflichtig. Bitte lesen Sie vor Verordnung von KEYTRUDA® die Fachinformation!** Pharmazeutischer Unternehmer: Merck Sharp & Dohme B.V., Waardenweg 39, 2031 BN Haarlem, Niederlande; Lokal. Ansprechpartner: MSD Sharp & Dohme GmbH, Levelingstr. 4a, 81673 München

MSD Infocenter: Tel. 0800 673 673 673, Fax 0800 673 673 329, E-Mail: infocenter@msd.de

Stand: 11/2023 (RCN: 000025498-DE)

Immunonkologie

Die Behandlung von Prostatakrebs mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) wird weithin als wenig erfolgreich eingeschätzt. Denn Prostatakrebs gilt als ein immunologisch kalter Tumor mit geringer Mutationslast, niedriger PDL1-Expression, geringer T-Zell-Infiltration und einer immunsuppressiven Tumormikroumgebung (Elia et al., 2018; Wang et al., 2022). Andererseits zeigen Tumore mit defizientem Mismatch-Reparatur-Mechanismus (dMMR) oder hoher Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) im Allgemeinen ein gutes Ansprechen auf Immuncheckpoint-Hemmer; unabhängig vom Tumortyp.

Erste Pilotstudien und frühe klinische Prüfungen mit ICI bei Männern mit kastrationsresistentem Prostatakrebs (CRPC) haben immerhin Antitumoraktivität erkennen lassen (Small et al., 2007; Slovin et al., 2013). Insofern erschien eine Fortführung solcher Studien auf Phase-III-Ebene gerechtfertigt. Deren Konzeption sah vor, einem Teil der Patienten zusätzlich eine Strahlentherapie zu verabreichen. Das entsprach präklinischen Indizien, die auf synergistische Aktivität zwischen Anti-CTLA4-Antikörper- und Strahlentherapie hindeuteten. Als Rationale hierfür wird eine systemische immunologische Reaktion des Körpers gegen den Tumor (abskopaler Effekt) diskutiert (Slovin et al., 2013).

Strahlentherapie plus CTLA4-Inhibition bei Patienten mit mCRPC

In der klassischen randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie waren mCRPC-Patienten mit zumindest einer Knochenmetastase und Krankheitsprogression

nach Docetaxel mit Strahlentherapie und anschließend mit Ipilimumab behandelt worden. Obwohl der primäre Endpunkt – die Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) – nicht erreicht worden war, resultierte eine verlängerte Progressionsfreiheit. Zudem hatten exploratorische Analysen ergeben, dass Patienten ohne viszerale Metastasen mit Ipilimumab ein längeres OS als mit Placebo erreichten (Kwon et al., 2014).

Nach einem weiteren Jahr Follow-up war die für Ipilimumab plus Strahlentherapie festgestellte Aktivität erhalten geblieben. Zudem ließen Subgruppenanalysen erkennen, dass Patienten mit milderer Tumormasse eher von einer Behandlung mit Ipilimumab profitieren könnten (Fizazi et al., 2014). In der im Voraus geplanten langfristigen Analyse der Studie blieb der ab etwa dem achten Monat eingetretene Überlebensvorteil für Ipilimumab plus Strahlentherapie gegenüber Placebo plus Strahlentherapie kontinuierlich bestehen (Abb. 2) (Fizazi et al., 2020).

Nivolumab plus Docetaxel bei chemotherapienaiven mCRPC-Patienten

In der nicht randomisierten Open-label-Studie CheckMate 9KD der Phase II waren in Kohorte B 84 Chemotherapie-naive mCRPC-Patienten bei fortgesetzter Androgendeprivationstherapie mit ein bis zwei vorausgegangenen Antiandrogentherapien der zweiten Generation zunächst mit Nivolumab und Docetaxel plus Prednison (10 dreiwöchentliche Zyklen) und dann mit Nivolumab (2 Jahre) behandelt worden. In der abschließenden Analyse wurde für Nivolumab plus Docetaxel klinische Aktivität attestiert. Diese war von der vorausgegangenen Hormontherapie, dem defekten Homologe-Rekombination (HRD)-Status oder der Tumormutationslast unabhängig. Die Sicherheit entsprach der beiden Einzelkomponenten (Fizazi et al., 2022).

Pembrolizumab plus Enzalutamid bei mit Abirateron vorbehandelten mCRPC-Patienten

In KEYNOTE-365, einer Umbrella-Studie der Phase 1b/2, wird in Kohorte C bei nicht chemotherapeutisch vorbehandelten mCRPC-Patienten nach ≥ 4 -wöchiger erfolgloser oder unverträglicher Abirateron-Behandlung die Effektivität und die Verträglichkeit mit Pembrolizumab plus Enzalutamid un-

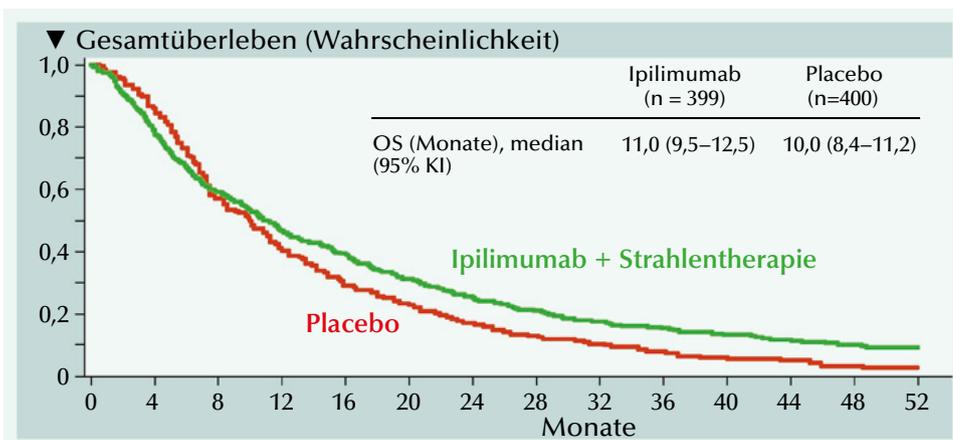


Abb. 2: Die OS-Kurven der Kaplan-Meier-Analyse überkreuzen sich nach 7–8 Monaten. Danach ist die Überlebenswahrscheinlichkeit im Ipilimumab-Arm durchgehend über vier Jahre hinaus günstiger. OS = Überlebenswahrscheinlichkeit; KI = Konfidenzintervall (Fizazi et al., 2020).



2x Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen^{4,5}

SEINE ERKRANKUNG. IHRE ENTSCHEIDUNG.

NUBEQA® – Starke Wirksamkeit, die sich mit Ihrem Patienten verträgt.
Jetzt für Hochrisiko-nmCRPC und mHSPC.^{*,1-3}

* NUBEQA® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen und zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie.

1. Fachinformation NUBEQA®, Stand Februar 2023. 2. Fizazi K, et al. N Engl J Med. 2020;383(11):1040–1049. 3. Smith MR, et al. N Engl J Med 2022;386(12):1132–1142. 4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss vom 15.10.2020 im Hochrisiko-nmCRPC. NUBEQA® + ADT vs. Placebo + ADT. 5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss vom 21.09.2023 im mHSPC. NUBEQA® + Docetaxel + ADT vs. Docetaxel + ADT.

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.

Bitte melden Sie jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel u. Medizinprodukte, Webseite: <http://www.bfarm.de>.

NUBEQA 300 mg Filmtabletten (Vor Verschreibung Fachinformation beachten.) **Zusammens.:** Wirkstoff: Jede Filmtablette enthält 300 mg Darolutamid. **Sonst. Bestandteile:** Tablette: Calciumhydrogenphosphat (E 341), Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (E 470b), Povidon (E 1201), Filmüberzug: Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol (E 1521), Titandioxid (E 171). **Anwendungsgeb.:** NUBEQA wird angew. zur Behandl. erwachsener Männer 1.) mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, 2.) mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie. **Gegenanz.:** Überempf. g. Wirkstoff od. einen der sonst. Bestandteile. Frauen, die schwanger sind od. werden können. **Warnhinw. u. Vorsichtsmaßn.:** Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Nebenwirkungen:** 1.) bei Pat. mit nmCRPC: *Sehr häufig:* Fatigue/ Erschöpfungszustände, Neutrophilenzahl verringert, Bilirubin im Blut erhöht, AST erhöht; *Häufig:* Ischämische Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Ausschlag, Schmerzen in einer Extremität, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Frakturen. 2.) bei Pat. mit mHSPC: *Sehr häufig:* Hypertonie, Ausschlag, Neutrophilenzahl verringert, Bilirubin im Blut erhöht, ALT erhöht, AST erhöht; *Häufig:* Frakturen, Gynäkomastie. **Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Deutschland. **Stand:** FI/4.0, Februar 2023

tersucht. Die kombinierte Therapie hatte vielversprechende Aktivität mit einer bestätigten PSA-Ansprechrates von 22% (Abb. 3). Als objektive Ansprechrate nach RECIST v1.1 wurden 20% ermittelt (5 der 25 Patienten mit messbarer Krankheit; 2 Komplettremissionen und 3 partielle Remissionen). Bei der Behandlung mit der Kombination Pembrolizumab plus Enzalutamid entsprach die Verträglichkeit den Profilen der Einzelsubstanzen (Mourey et al., 2020).

Enzalutamid plus Pembrolizumab bei therapienaiven PD-L1+ mCRPC-Patienten

Unbehandelte mCRPC-Patienten mit positiver PDL1-Markierung die sich in einem medizinischen Zentrum der Behandlung mit Pembrolizumab plus Enzalutamid oder mit Pembrolizumab alleine unterzogen hatten, wurden retrospektiv analysiert. Bei zusätzlich Pembrolizumab zur Enzalutamid-Behandlung wurde bei den Männern ein wesentlich länger anhaltendes progressionsfreies Überleben ermittelt als mit Pembrolizumab alleine. Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven zeigten einen frühen Überlebensvorteil für Männer mit Pembrolizumab-plus-Enzalutamid-Behandlung, der bis zum Ende des Follow-up anhält. Es resultierte ein bemerkenswerter medianer Unterschied von ungefähr 7 Monaten (Abb. 4). Dabei ergab sich unabhängig vom Mutationsstatus statistische Signifikanz (Lin et al., 2021).

Pembrolizumab plus Docetaxel bei Chemotherapie-naiven mCRPC-Patienten

In Kohorte B der Phase-1b/2-Studie KEYNOTE-365 wurden Chemotherapie-naive Männer mit mCRPC

nach Versagen von 4 Wochen Abirateron oder Enzalutamid mit der Kombination von Pembrolizumab und Docetaxel plus Prednison weiterbehandelt. Bei 104 behandelten Patienten betrug die bestätigte PSA-Ansprechrates 34%. Für die objektive Ansprechrate nach RECIST v1.1 bestätigten sich 23% (Yu et al., 2022).

Stereotaktische Strahlentherapie plus Avelumab bei Patienten mit mCRCP

Avelumab in Verbindung mit stereotaktischer ablativer Strahlentherapie bewies bei Patienten mit behandlungsresistentem mCRPC vielversprechende Antitumor-Aktivität. Das Toxizitätsprofil der Kombination war vertretbar. Nur 10% der Patienten brachen die Behandlung aufgrund unerwünschter Ereignisse ab (Kwan et al., 2022).

In die prospektive Phase-II-Studie ICE-PAC waren 31 Männer mit progressivem mCRPC nach zumindest einer gegen den Androgenrezeptor gerichteten Therapie aufgenommen worden. Nach einem medianen Follow-up von 18,0 Monaten wurde bei nahezu der Hälfte Patienten eine dauerhafte Krankheitskontrolle (primärer Endpunkt) festgestellt. Zu objektivem Ansprechen der sowohl bestrahlten als auch nicht bestrahlten Läsionen kam es bei etwa jedem Dritten Patienten. Für das mediane radiographische progressionsfreie Überleben und das mediane Gesamtüberleben wurden 8,4 bzw. 14,1 Monate ermittelt.

Nivolumab plus Ipilimumab bei mCRPC-Patienten nach Docetaxel

In zwei Phase-III-Studien war es ursprünglich fehlgeschlagen, bei der Behandlung von mCRPC-Patienten mit dem Anti-CTLA-4-Antikörper Ipilimumab einen Gesamtüberlebensbenefit zu erzielen. Das betraf sowohl das prä- als auch das post-chemotherapeutische Umfeld (Kwon et al., 2014; Beer et al., 2017). Da Immuncheckpoint-Inhibitoren, die die T-Zellaktivität inhibierenden Rezeptor-Ligand-Wechselwirkungen (CTLA-4 bzw. PD-1/PD-L1) blockieren, sind tumorinfiltrierende T-Zellen für eine erfolgreiche Strategie mit Immuncheckpoint-Therapien unerlässlich. Andererseits führten tiefergreifende Untersuchungen zur Erkenntnis, dass eine vermehrte T-Zellin-

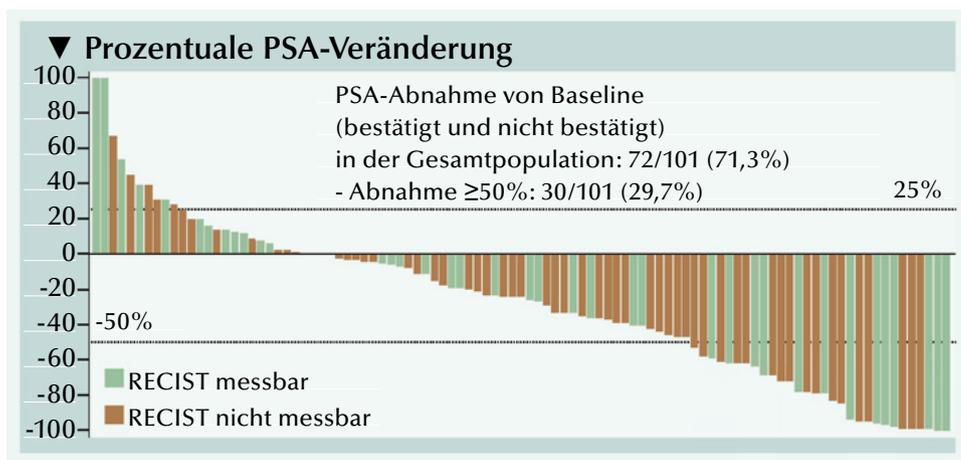


Abb. 3: KEYNOTE-365: Prozentuale PSA-Veränderung von Baseline. Für Patienten mit messbarer Krankheit und ≥ 27 Wochen Nachverfolgung (n=25) betrug die bestätigte objektive Ansprechrate 12% (2 Komplettansprechen, 1 partielles Ansprechen) (Mourey et al., 2020).

filtration allein für ein klinisch relevantes Antitumor-Ansprechen nicht ausreicht, so dass die Blockade mehrerer Immuncheckpoints (etwa PD-1/ PD-L1 und CTLA-4) eine größere Effizienz entwickeln könnten (Gao et al., 2017).

In CheckMate 650, einer fortlaufenden Open-label-Studie, wird in mehreren Kohorten die Effektivität und die Sicherheit von Nivolumab plus Ipilimumab bei Patienten mit metastasiertem CRPC untersucht. Das Studiendesign sieht zwei Kohorten mit und ohne vorherige Chemotherapie vor. Mit einem medianen Follow-up der Kohorten 1 (Prä-Chemotherapie; n=45) und 2 (Post-Chemotherapie; n=45) von 11,9 bzw. 13,5 Monaten betrug die objektive Ansprechrates 25% bzw. 10%. Das mediane Gesamtüberleben erreichte 19,0 bzw. 15,2 Monate (Sharma et al., 2020).

Die Ergebnisse der vorläufigen Analyse von CheckMate 650 waren Anlass für die Erweiterung der Studie auf Phase-II-Ebene mit 405 zusätzlichen Patienten. Diese wurden auf vier Behandlungsarme randomisiert. Zwei zur Bewertung der Kombination von Nivolumab plus Ipilimumab mit unterschiedlichen Dosen und zwei Vergleichsarmen: Ein Arm mit Ipilimumab-Monotherapie und ein Cabazitaxel-Arm (Sharma et al., 2020).

Das Ziel der erweiterten Studie, Strategien einer effektiven Immuncheckpoint-Therapie bei verminderter Toxizität für mCRPC-Patienten nach Chemotherapie zu ermitteln, wurde nur bedingt erreicht. Bei vergleichbaren Ergebnissen zum medianen OS führten behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse deutlich seltener zum Therapieabbruch (Sharma et al., 2023).

jfs ◀

Beer TM, Kwon ED, Drake CG, et al. 2017. Randomized, double-blind, phase III trial of ipilimumab versus placebo in asymptomatic or minimally symptomatic patients with metastatic chemotherapy-naïve castration resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 35:40–47.

Elia AR, Caputo S, Bellone M, 2018. Immune checkpoint-mediated interactions between cancer and immune cells in prostate adenocarcinoma and melanoma. *Front Immunol* 9, 1786.

Fizazi K, Drake CG, Kwon ED, 2014. Updated overall survival (OS) from

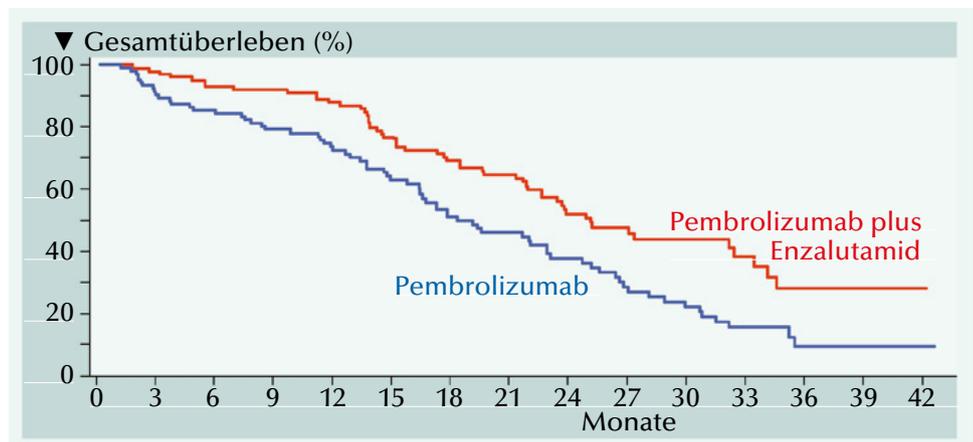


Abb. 4: Das mediane Gesamtüberleben betrug bei den mit Pembrolizumab plus Enzalutamid behandelten Patienten 25,1 Monate und 18,3 Monate für mit Pembrolizumab alleine behandelten Patienten (HR 0,56; $p=0,001$) (Lin et al., 2021).

the phase 3 trial, CA184-043: ipilimumab (Ipi) vs placebo (Pbo) in patients with post-docetaxel metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Ann Oncol* 25 (suppl_4):iv259–iv260.

Fizazi K, Drake CG, Beer TM, et al. 2020. Final analysis of the ipilimumab versus placebo following radiotherapy phase III trial in postdocetaxel metastatic castration-resistant prostate cancer identifies an excess of long-term survivors. *Eur Urol* 78 822–830.

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

Gao J, Ward JF, Pettaway CA, et al. 2017. VISTA is an inhibitory immune checkpoint that is increased after ipilimumab therapy in patients with prostate cancer. *Nat Med* 23:551–555.

Kwan EM, Spain L, Anton A, et al. 2022. Avelumab combined with stereotactic ablative body radiotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: The phase 2 ICE-PAC clinical trial. *Eur Urol* 81:253–262.

Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. 2014. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:700–712.

Lin H, Liu Q, Zeng X, et al. 2021. Pembrolizumab with or without enzalutamide in selected populations of men with previously untreated metastatic castration-resistant prostate cancer harbouring programmed cell death ligand-1 staining: a retrospective study. *BMC Cancer* 21, 399.

Mourey L, Conter HJ, Shore N, et al. 2020. Pembrolizumab (pembro) plus enzalutamide (enza) in patients with abiraterone acetate (abi)-pretreated metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): KEYNOTE-365 Cohort C update. *Ann Oncol* 31(Suppl_4):516–517.

Sharma P, Pachynski RK, Narayan V, et al. 2020. Nivolumab plus ipilimumab for metastatic castration-resistant prostate cancer: Preliminary analysis of patients in the CheckMate 650 trial. *Cancer Cell* 38:489–499.e3.

Sharma P, Krainer M, Saad F, et al. 2023. Nivolumab plus ipilimumab for the treatment of post-chemotherapy metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Additional results from the randomized phase 2 CheckMate 650 trial. *J Clin Oncol* 41(6_suppl):22–22.

Slovin SF, Higano CS, Hamid O, et al. 2013. Ipilimumab alone or in combination with radiotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: results from an open-label, multicenter phase I/II study. *Ann Oncol* 24:1813–1821.

Small EJ, Tchekmedyian NS, Rini BI, et al. 2007. A pilot trial of CTLA-4 blockade with human anti-CTLA-4 in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 13:1810–1815.

Wang I, Song L, Wang BY, et al. 2022. Prostate cancer immunotherapy: a review of recent advancements with novel treatment methods and efficacy. *Am J Clin Exp Urol* 10:210–233.

Yu EY, Kolinsky MP, Berry WR, et al. 2022. Pembrolizumab plus docetaxel and prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Long-term results from the phase 1b/2 KEYNOTE-365 cohort B study. *Eur Urol* 82:22–30.

VII. Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom: Therapieresistenzen

Resistenzentwicklungen gegenüber den Behandlungsstandards mit Androgenrezeptor (AR)-Signalinhibitoren stellen beim metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) ein vorrangiges klinisches Problem dar. Denn bei Patienten, die eine der antihormonellen Therapien als Erstlinienbehandlung erhalten, wird in bis zu 85% der Fälle ein Ansprechen registriert. Doch das Anhalten des Ansprechens auf die Antihormontherapien der neuen Generation wird zumeist durch die Entwicklung von Resistenz gegenüber den Substanzen innerhalb von ~9–15 Monaten begrenzt. Eine Reihe der Resistenzmechanismen gegenüber den Antihormontherapien der neuen Generation wurden aufgeklärt (Cai et al., 2023).

Resistenzen gegenüber den neuen Hormontherapien (Enzalutamid, Abirateronacetat, Apalutamid, Darolutamid), die bei Patienten mit CRPC auftreten, beruhen auf multiplen Mechanismen. Hierbei spielt die auf Keimbahnmutationen oder vererbten Mutationen beruhende intrinsische Resistenz eine eher untergeordnete Rolle. Wenn CRPC-Patienten auf die Erstlinienbehandlung mit einer der neuen Hormontherapien nicht ansprechen, kann das auch auf Veränderungen

der Tumorbiologie während der Krankheitsentwicklung zurückzuführen sein (primäre Resistenz). Eine sekundäre/erworbene Resistenz tritt letztlich bei nahezu allen Patienten auf, die zunächst von der Behandlung mit neuen Hormontherapien profitiert haben. Die Resistenzmechanismen gegenüber Abirateron und Enzalutamid lassen sich in drei biologische Kategorien einteilen (Watson et al., 2015; Antonarakis, 2016; Boudadi & Antonarakis, 2016; Silberstein et al., 2016) (Abb. 1).

Resistenzspektrum gegenüber Antihormontherapien der neuen Generation

Die Resistenzmechanismen gegenüber Abirateron und nichtsteroidale AR-Antagonisten (Enzalutamid, Apalutamid, Darolutamid) lassen sich in drei biologische Kategorien einteilen (Watson et al., 2015; Antonarakis,

2016): An der Resistenzentwicklung gegenüber den neuen Antiandrogenen sind verschiedene AR-abhängige wie auch AR-unabhängige Mechanismen beteiligt wie die Hochregulation der AR und CYP17, die Induktion von AR-Spleißvarianten, AR-Punktmutatio-

nen, Die Hochregulierung von Glukokortikoid-Rezeptoren (GR), die Aktivierung alternativer onkogener Signalwege, die neuroendokrine Transformation und die Immunflucht durch PD-L1-Hochregulierung (Boudadi & Antonarakis, 2016).

- **Anhaltende Androgen/AR-Signaltransduktion:** Wiederaufnahme der Transkriptionsaktivität des Androgenrezeptors (AR) durch Gain-of-Function-Mutationen, Expression konstitutiv aktiver AR-Splicevarianten und Steigerung der adrenalen Synthese von Androgen-Präkursoren sowie deren intratumorale Umwandlung in Testosteron/Dihydrotestosteron.

- **„Bypass“-AR-Signalwege:** Verlagerung der transkriptionellen Regulierung vom AR auf den GR mit überlappendem Transkriptom. Nachgewiesen wurde auch, dass der Progesteronrezeptor (PR) an der Entwicklung von Kastrationsresistenz beteiligt ist. Inwieweit auch der PR in die Resistenzentwicklung gegenüber der AR-Inhibition involviert ist, wird weiterhin untersucht.

- **Androgenrezeptor-unabhängige Mechanismen:** Mutation oder Inaktivierung von Tumorsuppressor-Genen (*p53*, *Rb*, *PTEN*) bzw. die Amplifikation von N-Myc (*MYCN*) oder der Aurorakinase A (*AURKA*) stehen mit neuroendokriner Differenzierung/kleinzelligem Prostatakarzinom im Zusammenhang. Weitere beim CRPC häufiger auftretende Aberrationen betreffen die PI3K/Akt/PTEN-, RAF- und WNT-Signalwege sowie biallelische Deletionen von DNA-Reparaturgenen (*BRCA1/2*, Ataxia teleangiectasia, Fanconi).

In präklinischen Modellsystemen zeigte sich, dass diese Mechanismen sich nicht gegenseitig ausschließen und sogar synergistisch zusammenwirken können. Es ist davon auszugehen, dass das auch im klinischen Bereich der Fall ist.

Mit dem zunehmend besseren Verständnis der dem CRPC zugrundeliegenden Tumorbiologie wurde auch eine Reihe der Resistenzmechanismen gegenüber den Antihormontherapien der neuen Generation aufgeklärt.

Eine zentrale Rolle spielt das Wiederaufleben der AR-Signaltransduktion bzw. deren Übernahme durch eine „Bypass“-Signaltransduktion. Daneben kann eine Reihe AR-unabhängiger Mechanismen vorliegen.

Reaktivierung der Signalkaskade auf der Androgenrezeptor (AR)-Achse

Unter der Therapie des CRPC mit Abirateron oder Enzalutamid unterliegen deren Wirkmechanismen – die Inhibition zweier konsekutiver Schritte der Androgen-synthese bzw. die mehrgleisige AR-Signalweg-Inhibition – einem konterkariierenden Selektionsgeschehen. Das führt zur Ausbildung von Resistenzmechanismen durch AR-Überexpression, AR-Amplifikation, AR-Mutationen, AR-Spleißvarianten und gesteigerter Expression von Enzymen der Androgenbiosynthese.

Androgen/AR-Überexpression

Die Reaktivierung der AR-Achse beim CRPC unter der Behandlung mit neuen antihormonellen Therapien ist vielfach auf vermehrt exprimierte AR und/oder Enzyme der Androgenbiosynthese zurückzuführen. Unter der CYP17A1-Blockade mit Abirateron ermittelten (Moustaghel et al. (2011) bei CRPC-Xenotransplantaten ein signifikantes Ansteigen der Expression des AR und von

AR-Spleißvarianten. Darüber hinaus wurden vermehrt Transkripte von CYP17A1 und weiteren Enzymen der Androgenbiosynthese nachgewiesen.

Das bei einem Großteil der Prostatakrebs-Patienten vorkommende TMPRSS2:ERG-Fusionsgen führt zur AR-induzierten Überexpression des ERG-Transkriptionsfaktors. Obwohl die Prognose bei Vorliegen von TMPRSS2:ERG als ungünstig eingeschätzt wird, sprechen TMPRSS2:ERG-Fusion-positive CRPC-Patienten interessanterweise besser auf eine Therapie mit Abirateron an als TMPRSS2:ERG-Fusion-negative (Attard et al., 2009). Die TMPRSS2:ERG-Fusion besteht im kastrationsresistenten Krankheitsstadium fort und befeuert das Tumorstadium über onkogene ERG-Mechanismen. Die Daten von (Powell et al. (2015) lassen erkennen, dass TMPRSS2:ERG-Fusion-positive Prostatakrebszellen Dihydrotestosteron mittels Aldo-Keto-Reduktase 1C3 (AKR1C3) aus 5 α -Androstandion synthetisieren können. Hierüber wird über eine Feedforward-Schleife die AR-Aktivität stimuliert (Abb. 2). Dennoch schlussfolgern die Autoren, dass bei TMPRSS2:ERG-Fusion-positiven Prostatakrebs-Patienten wohl günstige Ansprechraten auf die neuen anti-

Mehrere Resistenzmechanismen gegen Abirateron und Enzalutamid wie AR-Überexpression, AR-Amplifikation, AR-Mutationen, AR-Splicevarianten, intratumorale DHT-Synthese, Glukokortikoidrezeptor-Überexpression und Verlust des AR wurden ermittelt.

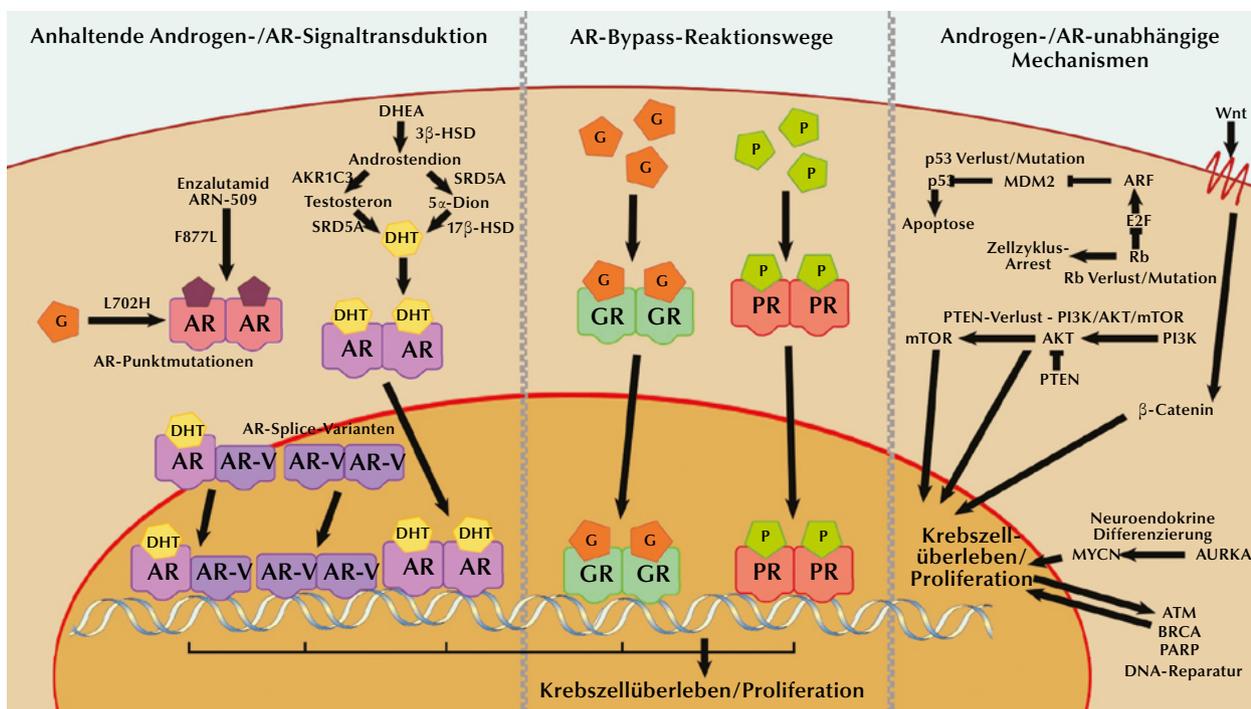


Abb.1: Resistenzmechanismen gegenüber den neuen gegen Androgen-/AR-gerichtete Therapien lassen sich je nach AR-Abhängigkeit in drei Kategorien einteilen. (1) Reaktivierung des AR-Achse, die zu fortdauernder AR-Signaltransduktion führt, (2) AR-Bypass-Signaltransduktion, bei der die Transkription Androgen-regulierter Gene durch alternative Steroidhormonrezeptoren aktiviert wird und (3) zahlreiche Androgen-/AR-unabhängige Reaktionswege.

AR = Androgenrezeptor, GR = Glukokortikoidrezeptor, PR = Progesteronrezeptor (modifiziert nach Silberstein et al., 2016).

androgenen Therapien zu erwarten seien (Powell et al., 2015).

Bei CRPC-Patienten bestimmten Salvi et al. (2015) vor Beginn einer Behandlung mit Abirateron die Anzahl an CYP17A1- und AR-Genkopien in der zellfreien DNA im Blutplasma. Sie analysierten aus der Kopienzahlvariation (CVN) jeweils den Zusammenhang zwischen Genamplifikation und progressionsfreiem wie auch Gesamtüberleben. Sowohl die Amplifikation des CYP17A1-Gens als auch die des AR-Gens hatte prognostische Auswirkungen auf die Überlebensparameter (Abb. 3a/b). Die progressionsfreie Überlebensdauer betrug bei einem Zuwachs des CYP17A1-Gens und des AR-Gens jeweils 2,8 Monate gegenüber 9,2 bzw. 9,5 Monaten bei Patienten ohne CVN. Die entsprechende Gesamtüberlebensdauer betrug 4,3 bzw. 5,0 Monate gegenüber 19,0 bzw. 21,9 Monate. Von 53 aufeinander folgenden Patienten war in 15 Fällen die Zahl der Kopien des CYP17A1-Gens, in 16 Fällen die des AR-Gens und in 10 Fällen die beider Gene vermehrt. Damit hatte in dieser Serie eine Mehrheit der Patienten mit CRPC bereits primär in Flüssigbiopsien identifizierbare Merkmale, die sie für antihormonale Therapien – in vorliegenden Fall für Abirateron – als mit deutlich verkürzter Ansprechdauer qualifizierten (Salvi et al., 2015).

Punktmutationen im AR-Gen

Punktmutationen im AR-Gen werden bei Prostatakrebs-Patienten im kastrationsresistenten Stadium deutlich häufiger entdeckt als im früheren Krankheitsverlauf. Es sind überwiegend somatische Mutationen, die in der Ligandenbindungsdomäne (LBD) auftreten (Gottlieb et al., 2012). Als Gain-of-Function-Mutationen ermöglichen sie die unspezifische Aktivierung des AR durch Glukokortikoide, Gestagene, schwache Androgene, Estrogene und sogar Antiandrogene. Damit können sie den Prostatakrebszellen dazu verhelfen, unter der Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid zu überleben.

Progesteron-aktivierte AR-Mutante T878A/T877A: Bei CRPC-Patienten wird bei der Behandlung mit dem CYP17A1-Inhibitor Abirateron die Synthese von Androgen-Präkursoren deutlich gesenkt. Andererseits begünstigt das die Bildung von Progesteron, das die gegen Abirateron resistente AR-Mutante T878A aktiviert. In diesem

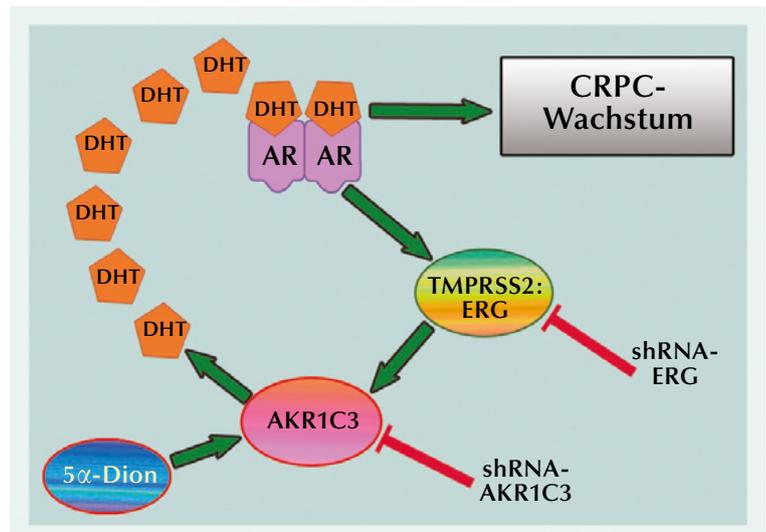


Abb. 2: ERG/AKR1C3/AR bilden eine Feedforward-Schleife für die AR-Signaltransduktion: Das Modell beschreibt die AR-aktivierte Expression des TMPRSS2:ERG-Transkriptionsfaktors, der dann die Androgensynthese über die Regulierung der dem CYP17A1 nachgeschalteten Aldo-Keto-Reduktase 1C3 (AKR1C3) aktiviert. Letztere verwendet 5 α -Androstandion (5 α -Dion) als Substrat für die intratumorale Synthese von Dihydrotestosteron (DHT) (nach Powell et al., 2015).

Zusammenhang untersuchten Chen et al. (2015), ob bei Behandlung mit dem CYP17A1-Inhibitor eine Selektionierung hinsichtlich Progesteron-aktiverter AR-Mutanten nachzuweisen ist. Sie fanden die T878A-Mutante in Metastasenbiopsien bei drei von 18 CRPC-Patienten mit progredienter Krankheit unter Abirateron- oder Ketokonazol-Behandlung (Chen et al., 2015).

AR-F876L/F877L: Diese weitere Missense-Mutation in der LBD des AR bewirkte bei In-vitro- und In-vivo-Modellen Resistenz gegenüber der Behandlung mit den Inhibitoren des AR-Signalwegs Enzalutamid und Apalutamid (ARN-509). Die Mutanten wurden auch in der Plasma-DNA bei CRPC-Patienten nachgewiesen, deren Krankheit unter der Behandlung mit ARN-509 progredient geworden war (Joseph et al., 2013).

C-terminal trunkeerte Mutante AR-Q784*

Aus Tumorbiopsien von CRPC-Patienten, die Resistenz gegenüber der Behandlung mit dem CYP17-Inhibitor Ketokonazol entwickelt hatten, wurde eine neue AR-Nonsense-Mutation (AR-Q784*) isoliert und in Kulturen mit humanen Prostatakrebs-Zelllinien charakterisiert (Han et al., 2017). Der Mutation fehlt die intakte LBD. Doch anders als verschiedene AR-Spleißvarianten ist AR-Q784* nicht in der Lage, die transkriptionelle Funktion des Wildtyp-Androgenrezeptors (wt-AR) selbstständig zu übernehmen. Andererseits ist die Transaktivierungsleistung des wt-AR nach Heterodimerisierung

mit AR-Q784* deutlich heraufreguliert. Ferner führte die Expression von AR-Q784* in einer wt-AR-positiven Prostatakrebs-Zelllinie zu erhöhter Chromatinbindung des endogenen AR. Zudem wurde unter den Bedingungen stark reduzierter Androgene vermehrt der Koaktivator p300 rekrutiert und das Zellwachstum damit gesteigert. Die LBD-trunkierte Mutante trat in der aktuellen CRPC-Studie relativ selten auf. Sie könnte sich nach Auffassung der Autoren bei Patienten mit letztendlich fehlgeschlagener Therapie mit Abirateron jedoch häufiger nachweisen lassen. Da der mutierte AR nur im Zusammenwirken mit dem wt-AR aktiv ist, sollte die Behandlung mit Enzalutamid nicht beeinträchtigt sein (Han et al., 2017).

Aus Tumorbiopsien von CRPC-Patienten, die Resistenz gegenüber der Behandlung mit dem CYP17-Inhibitor Ketokonazol entwickelt hatten, wurde eine neue AR-Nonsense-Mutation (AR-Q784*) isoliert und in Kulturen mit humanen Prostatakrebs-Zelllinien charakterisiert (Han et al., 2017). Der C-terminal trunkierten Mutation fehlt die intakte LBD. Doch anders als verschiedene AR-Spleißvarianten ist AR-Q784* nicht in der Lage, die transkriptionelle Funktion des wt-AR selbstständig zu übernehmen. Aber nach Heterodimerisierung mit dem wt-AR ist dessen Transaktivierungsleistung deutlich heraufreguliert. Ferner führte die Expression von AR-Q784* in einer wt-AR-positiven Prostatakrebs-Zelllinie zu erhöhter Chromatinbindung des endogenen AR. Zudem wurde unter den Bedingungen stark reduzierter Androgene vermehrt der Koaktivator p300 rekrutiert und damit das Zellwachstum gesteigert. Die LBD-trunkierte Mutante trat in der aktuellen CRPC-Studie relativ selten auf. Sie könnte sich nach Auffassung der Autoren bei Patienten mit letztendlich fehlgeschlagener Therapie mit Abirateron jedoch häufiger nachweisen lassen. Da der mutierte AR nur im Zusammenwirken mit dem wt-AR aktiv ist, sollte die Behandlung mit Enzalutamid nicht beeinträchtigt sein. Das ist ein weiteres Argument für die Behandlungsstrategie mit Abirateron plus Enzalutamid, deren aktuell in mehreren Studien getestet wird (Han et al., 2017).

AR-Spleißvarianten

Konstitutiv transkriptorisch aktive AR-Spleißvarianten (AR-V), denen die C-terminale Ligandenbindungsdomäne (LBD) fehlt, spielen eine besondere Rolle bei der Entwicklung und Progression des CRPC. Unter den mehr als 20 bekannten AR-V tritt insbesondere AR-V7 häufig auf und hat sich als klinisch relevant erwiesen. Das Fehlen der LBD und damit des zentralen Angriffsziels der neuen antihormonellen Therapien ließ erwarten, dass AR-V7 mit Resistenz gegenüber

Abirateron und/oder Enzalutamid im Zusammenhang steht. Das bestätigte sich bereits in einer ersten Pilotstudie von Antonarakis et al. (2014), in der je 31 CRPC-Patienten mit Abirateron oder Enzalutamid behandelt wurden. PSA-Ansprechen wurde in beiden Armen nur bei AR-V7-negativen Patienten registriert (Antonarakis et al., 2014).

In einer Knochenbiopsie-Studie mit 60 mCRPC-Patienten ermittelten Efsthathiou et al. (2015) eine Assoziation zwischen immunhistochemisch nachgewiesenen AR-V7 in Tumorzellinfiltraten im Knochenmark und primärer Resistenz gegenüber Enzalutamid (Efsthathiou et al., 2015).

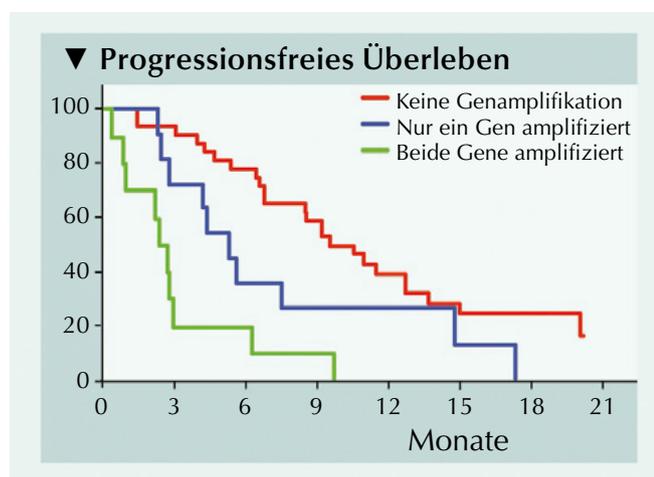


Abb. 3a: Kaplan Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens für AR- und/oder CYP17A1-Amplifikation sowie keine der beiden Genamplifikation (Salvi et al., 2015).

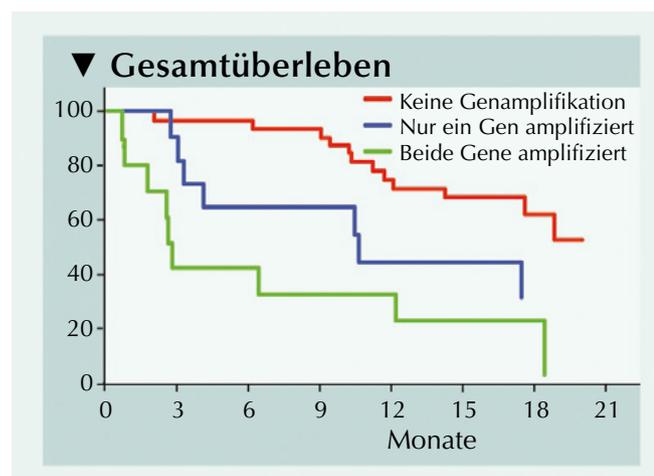


Abb. 3b: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens für AR- und/oder CYP17A1-Amplifikation sowie keine der beiden Genamplifikation (Salvi et al., 2015).

Regulierung der AR-Transkriptionsaktivität durch Galektin-3

Galektin-3 ist ein multifunktionelles onkogenes Protein, dessen erhöhte Expression in Prostatakrebszellen – mit Prozessen der Tumorprogression wie Zellwachstum, Adhäsion, Angiogenese, Proliferation und Metastasierung im Zusammenhang steht (Gao et al., 2018; Lima et al., 2023). Effekte von Galektin-3 auf Zellproliferation und Tumorstadium wurden von Dondoo et al. (2017) an Galektin-3 transfizierten (LNCaP-Gal-3)-Zellen und androgenabhängigen LNCaP-Zellen (Kontrollen) in vitro bzw. an entsprechenden Maus-Xenotransplantaten in vivo untersucht. Bei den LNCaP-Gal-3-Zellen waren die androgenunabhängige Zellmigration und Invasion im Vergleich zu den LNCaP-Kontrollzellen signifikant stärker ausgeprägt. Das Tumorstadium der LNCaP-Gal-3-Xenotransplantate setzte sich auch nach Kastration der Tiere fort (Abb. 4). Galektin-3 erhöhte bei Behandlung mit Dihydrotestosteron massiv die Transkriptionsaktivität des AR. Bei Microarray- und quantitativer reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion-Analysen erhöhte Galektin-3 die Expression mehrerer AR-Zielgene, wie Prostata-spezifisches Antigen (PSA) und Transmembranprotease Serin 2 (TMPRSS2). Diese Transkriptionsaktivität ließ sich durch Inhibition des AR-Signalwegs mit Enzalutamid oder Bicalutamid nicht vollständig supprimieren. Daher ist davon auszugehen, dass Galektin-3 eine Rolle bei der Resistenzbildung gegenüber Enzalutamid spielt (Dondoo et al., 2017).

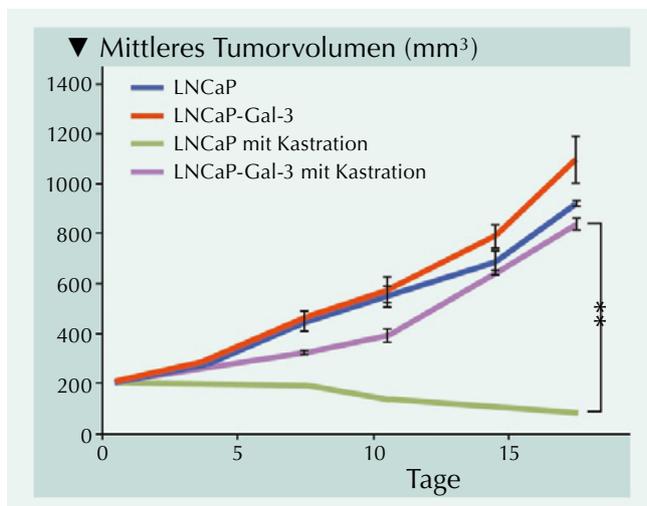


Abb. 4: Galektin-3 (Gal-3) verstärkt das Wachstum von Nacktmus-LNCaP-Xenotransplantaten in Androgen-unabhängiger Weise. Nachdem die Tumoren eine Größe von 200 mm³ erreicht hatten, wurde ein Teil der Tiere kastriert und das Wachstum der LNCaP- und der Gal-3 exprimierenden LNCaP-Gal-3-Xenotransplantaten bestimmt. Die LNCaP-Xenotransplantate schrumpften zwei Wochen nach der Kastration ($p < 0,027$), während das Wachstum der LNCaP-Gal-3-Xenotransplantate nach der Kastration zunahm. ** $p < 0,01$; (nach Dondoo et al. 2017).

Ferner wurde das Tumorstadium an LNCaP- und LNCaP-Gal-3-Xenotransplantat-Mausmodellen nach Kastration untersucht (Abb. 4). Die Tumorstadiumschrumpfung infolge Androgendeprivation wie in den Kontroll-Xenotransplantaten war in den LNCaP-Gal-3-Xenotransplantaten signifikant inhibiert. Daraus wird geschlossen, dass sich Galektin-3 als potenzielles Zielmolekül in der Behandlung von CRPC-Patienten eignet. jfs ◀

Antonarakis AS, Lu C, Wang H, et al. 2014. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 371: 1028–1038.

Antonarakis ES, 2016. Current understanding of resistance to abiraterone and enzalutamide in advanced prostate cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 14:316–319.

Attard G, Swennenhuis JF, Olmos D, et al. 2009. Characterization of ERG, AR and PTEN gene status in circulating tumor cells from patients with castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 69:2912–2918.

Boudadi K, Antonarakis ES, 2016. Resistance to novel antiandrogen therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Med Insights Oncol* 2016:10(s1) 1-9 doi: 10. 4137/CMO.s34534.

Cai M, Song X-L, Li X-A, et al. 2023. Current therapy and drug resistance in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Drug Resist Updat* 68:100962.

Chen EJ, Sowalsky AG, Gao S, et al. 2015. Abiraterone treatment in castration-resistant prostate cancer selects for progesterone responsive mutant androgen receptors. *Clin Cancer Res* 21:1273–1280.

Dondoo TO, Fukumori T, Daizumoto K, et al. 2017. Galectin-3 is implicated in tumor progression and resistance to anti-androgen drug through regulation of androgen receptor signaling in prostate cancer. *Anticancer Res* 37:125–134.

Efstathiou E, Titus M, Wen S, et al. 2015. Molecular characterization of enzalutamide-treated bone metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 67:53–60.

Gao J, Li T, Mo Z, et al. 2018. Overexpression of the galectin-3 during tumor progression in prostate cancer and its clinical implications. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018;11:839–846.

Gottlieb B, Beitel LK, Nadarajah A, et al. 2012. The androgen receptor gene mutations database: 2012 update. *Hum Mutat* 33:887–894.

Han D, Gao S, Valencia K, et al. 2017. A novel nonsense mutation in androgen receptor confers resistance to CYP17 inhibitor treatment in prostate cancer. *Oncotarget* 8:6796–6808.

Joseph JD, Lu N, Qian J, et al. 2013. A clinically relevant androgen receptor mutation confers resistance to second-generation antiandrogens enzalutamide and ARN-509. *Cancer Discov* 3:1020–1029.

Lima T, Perpétuo L, Henrique R, et al. 2023. Galectin-3 in prostate cancer and heart diseases: a biomarker for these two frightening pathologies? *Mol Biol Rep* 50: 2763–2778.

Mostaghel EA, Marck BT, Plymate S, et al. 2011. Resistance to CYP17A1 inhibition with abiraterone in castration resistant prostate cancer: Induction of steroidogenesis and androgen receptor splice variants. *Clin Cancer Res* 17:5913–5925.

Powell K, Semaan L, Conley-LaComb MK, et al. 2015. ERG/AKR1C3/AR constitutes a feed-forward loop for AR signaling in prostate cancer cells. *Clin Cancer Res* 21:2569–2579.

Salvi S, Casadio V, Conteduca V, et al. 2015. Circulating cell-free AR and CYP17A1 copy number variations may associate with outcome of metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone. *Br J Cancer* 112:1717–1724.

Silberstein JL, Taylor MN, Antonarakis ES, 2016. Novel insights into molecular indicators of response and resistance to modern androgen-axis therapies in prostate cancer. *Curr Urol Rep* 17:29.

Watson PA, Arora VK, Sawyers CL, 2015. Emerging mechanisms of resistance to androgen receptor inhibitors in prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 15:701–711.

Umgehung der AR-Transaktivierung mittels alternativem Steroidhormonrezeptor

Zur Aufklärung erworbener Resistenzmechanismen haben sich Strategien als Erfolg versprechend erwiesen, bei denen von ursprünglich Wirkstoff-sensitiven Modellsystemen durch langfristige Exposition Wirkstoff-resistente Sublinien erzeugt werden. Mittels vergleichender Genexpressionsanalysen lassen sich dann anhand von Unterschieden im Expressionsprofil Anhaltspunkte für die Resistenzentwicklung ablesen. Das führte auf

Resistenzentwicklung gegenüber Enzalutamid ist vielfach mit einer Überexpression des GR verbunden. Da sich die Transkriptom des AR und des GR weitgehend überlappen, kommt es auf der AR-Achse durch einen Bypass-AR-Signalweg zur Umgehung der Signalblockade.

die Fährte eines „Bypass-AR-Signalwegs“. In Prostatakrebszellen nutzen der Glukokortikoidrezeptor (GR) und der Androgenrezeptor (AR) sich überlappende Transkriptome und Cistrome (Sakellakis & Flores, 2022). Die GR-Funktionen wurden in der Prostata als ein Tumorsuppressor erkannt, der verschiedene Signalübertragungswege und Transkriptionsfaktoren inhibiert, die an Proliferation und Transforma-

tion beteiligt sind (Yemelyanov et al., 2007). Dabei agieren GR an Stelle der AR mit Androgen-Response-Elementen wie auch anderen Promotorelementen und generieren Überlebenssignale für die Prostatakrebszellen (Puhr et al., 2021; Moll et al., 2022).

Umgehung der AR-Blockade durch GR-aktivierte Transkription von AR-Zielgenen

In Zusammenhang mit der Resistenzentwicklung gegenüber der AR-Signalwegblockade durch einen alternativen Steroidhormonrezeptor wurde in vorklinischen Untersuchungen die Erhöhung des Glukokortikoid-Rezeptors (GR) bei In-vitro-Behandlung mit AR-Signalweginhibitoren (Enzalutamid, Apalutamid und Darolutamid) nachgewiesen (Arora et al., 2013). Langfristige Behandlung von LNCaP/AR-Xenotransplantaten mit Enzalutamid oder Apalutamid war in den gegenüber den Antiandrogen resistent gewordenen Tumoren der GR stark überexprimiert. Anhand von Genexpressionsanalysen bestätigte sich die Hypothese, dass die Enzalutamid-vermittelte AR-Inhibition durch die GR-Transkriptionsaktivität mit der Steuerung eines weitgehend überlappenden Transkriptoms umgangen werden kann (Arora et al., 2013).

Die essentielle Rolle der GR bei der Resistenz-Entwicklung wurde anhand von Knock-out-Experimenten verifiziert. Mit gegen Enzalutamid resistenten LNCaP/AR-Zellen, deren GR-Expression ausgeschaltet war, ließen sich bei Enzalutamid-behandelten Mäusen keine Tumoren induzieren. Das liefert den stringenten Nachweis, dass Resistenz gegenüber Androgenrezeptor-Signalinhibitoren (ARSI) mit dem Umschalten von AR- zu GR-gesteuerter transkriptioneller Aktivität assoziiert ist.

Die Zielgen-Spezifität der AR und GR weist aufgrund sich überschneidender Transkriptome weitgehende Übereinstimmungen auf. Der GR kann in Enzalutamid-resistenten Prostatakrebszellen an knapp über die Hälfte der DNA-Response-Elemente des AR andocken. Bei Patienten, deren AR-Aktivität unter der Behandlung mit Enzalutamid oder Apalutamid supprimiert ist, kann die Transaktivierung von Proliferationssignalen ausweichend über den GR zur Tumorprogression führen.

Anhand der Enzalutamid-sensitiven CRPC-Zelllinie VCaP, die sowohl AR als auch GR exprimiert, wurde nachgewiesen, dass die Aktivierung der GR durch Dexamethason ausreicht, um den inhibierenden Effekt von Enzalutamid überzukompensieren (Arora et al., 2013).

Zu den gemeinsamen transkriptionellen Zielen des AR und GR gehört unter anderem die antiapoptotisch wirkende Serum-Glukokortikoid-regulierte Kinase 1. Die Aktivierung des GR antagonisiert hierüber den AR-vermittelten Enzalutamid-Effekt auf das Überleben der Tumorzellen und beschleunigt das Tumorwachstum von CRPC-Xenotransplantaten (Isikbay et al., 2014).

GR-Expression in CRPC-Gewebeproben

Die Resistenzentwicklung gegenüber Enzalutamid ist vielfach mit überhöhter Expression des GR verbunden. Da sich die Transkriptome des AR und des GR weitgehend überlappen, kommt es zur Umgehung der Signalblockade auf der AR-Achse durch einen Bypass-AR-Signalweg. Dabei wird die transkriptionelle Regulation von AR-Zielgenen, deren Expression im Zusammenhang mit Tumorwachstum steht, vom GR übernommen. Die Übertragung der Transaktivierung von AR-Zielgenen auf den GR wird durch einen abweichenden Kortikosteroid-Metabolismus begünstigt (Arora et al., 2013).

Zur Ermittlung, inwieweit verstärkte GR-Expression mit der klinischen Resistenz gegenüber Enzalutamid im Zusammenhang steht, wurden Knochenmarkproben (Biopsien und Aspirate) von mCRPC-Patienten vor der Behandlung und nach achtwöchiger Enzalutamid-Behandlung hinsichtlich der GR-Expression analysiert. Der Anteil GR-positiver Zellen hatte sich unter der AR-Inhibition insbesondere bei Patienten erhöht, die an-

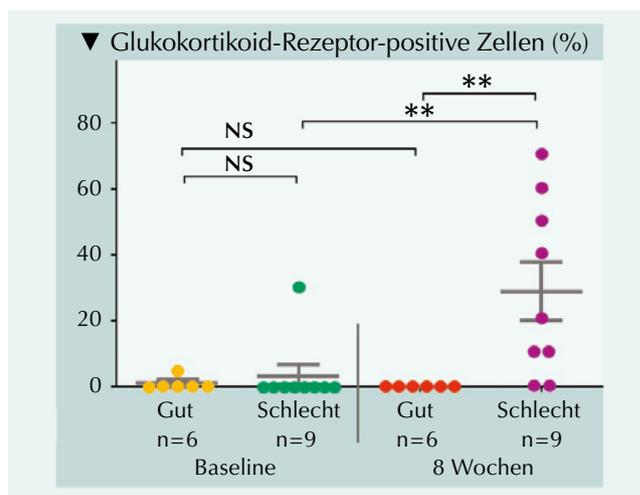


Abb. 5.: Prozentualer Anteil GR-positiver Zellen in Knochenmetastasen zu Baseline und nach achtwöchiger Behandlung mit Enzalutamid von den jeweils selben mCRPC-Patienten. Die Männer wurden entsprechend der Dauer des Ansprechens dichotomisch in ‚Gut‘ und ‚Schlecht‘ kategorisiert. Gut = Responder mit über 6 Monate fortdauerndem Therapienutzen. Schlecht = Therapieabbruch nach weniger als 6 Monaten aus Ermangelung eines klinischen Nutzens. NS = nicht signifikant (nach Arora et al., 2013).

hand verkürzten Ansprechens als schlechte Responder eingestuft wurden (**Abb. 5**) (Arora et al., 2013).

Dualität von Glukokortikoid-Effekten

Es ist seit längerem erwiesen, dass sich mit Glukokortikoiden bei CRPC-Patienten günstige therapeutische Effekte erzielen lassen. In einer Serie mit 102 CRPC-Patienten, die niedrig dosiertes Dexamethason (0,5 mg/d) erhalten hatten, war in 50 Fällen (49%) ein bestätigtes Ansprechen registriert worden, das median 11,6 (1-24) Monate anhielt (Venkitaraman et al., 2008). Dabei spielt wahrscheinlich die Supprimierung der adrenalen Androgensynthese eine Rolle. Es ist dennoch nicht leicht nachvollziehbar, warum die Aktivierung des GR die Progression von Prostatakrebs einerseits dämpfen und andererseits befeuern kann.

Kortikosteroide (Prednison oder Prednisolon) werden heute Prostatakrebs-Patienten routinemäßig bei der Behandlung mit Docetaxel oder Abirateron zur Vermeidung von mineralokortikoidbedingten Nebenwirkungen verabreicht. Das wirkt sich unter Umständen negativ auf eine nachfolgende Therapie mit einem Androgenrezeptor-Inhibitor aus. Hinweise hierauf liefern die Ergebnisse einer Reanalyse der AFFIRM-Enzalutamid-Studie, die bei den ~30% Patienten mit Kortikosteroid-Gabe bei der vorausgegangenen Chemotherapie eine signifikant kürzere Überlebensdauer hatten als jene, die zu Baseline kein Kortikoid eingenommen hatten (Scher et al., 2012).

Deregulierte Inaktivierung von Kortikoiden

Weitere Einblicke in die Komplexität der GR-Signaltransduktion beim Prostatakrebs ergeben aktuelle Befunde bezüglich der Suszeptibilität zugeführter Glukokortikoide gegenüber metabolischer Inaktivierung. Die Aktivierung des GR durch Kortisol wird physiologisch streng durch die enzymatische Umwandlung des Kortisols in die inaktive Form Kortison durch die 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-2 (11 β -HSD2) reguliert. Andererseits werden synthetische Glukokortikoide von 11 β -HSD2 unterschiedlich effektiv in die jeweils inaktive Form umgewandelt. Insbesondere Dexamethason ist der katalytischen Transformation durch 11 β -HSD2 kaum zugänglich (Li et al., 2017).

In verschiedenen AR-exprimierenden nicht aber AR-negativen Prostatakrebs-Zelllinien führte die Exposition mit Enzalutamid zum Verlust der 11 β -HSD2. Um diese In-vitro-Befunde hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz zu prüfen, wurden Prostatagewebe von mit Enzalutamid behandelten Patienten untersucht. Darin war die Expression des GR in einer Untergruppe der Proben heraufreguliert. Das stand jeweils mit dem Verlust der 11 β -HSD2 im Zusammenhang. Demzufolge ist GR-stimuliertes Tumorstadium nicht allein auf die systemische Verfügbarkeit von GR-Agonisten zurückzuführen. Vielmehr ist das Umschalten der durch Enzalutamid inhibierten Generierung von Wachstumsimpulsen auf den GR von der Verfügbarkeit aktivierender Liganden im Tumor abhängig (Li et al., 2017).

Kreuzresistenz von Docetaxel und ARSI

Beim mCRPC liegen zunehmend Nachweise dafür vor, dass eine Resistenz gegenüber ARSI auch mit Resistenz gegenüber einer Taxan-Chemotherapie verbunden sein kann (Buck et al., 2021). In diesem Zusammenhang wurde die bei der GR-Signalübertragung vermittelt Resistenz gegenüber ARSI beim Prostatakrebs auch mit Resistenz gegenüber Docetaxel in Zusammenhang gebracht. Somit kann die Effektivität der Behandlung von fortgeschrittenem Prostatakrebs mit antiandrogenen Therapien und mit Taxan-basierter Chemotherapie durch GR-vermittelte Resistenz beeinträchtigt sein.

Bei der Konzipierung vorklinischer Experimente war davon ausgegangen worden, dass in Prostatakrebszellen der GR und β -Catenin interagieren können und so zusammen die Stammzellfähigkeit und Docetaxel-Resistenz unterstützen. Es zeigte sich, dass der in Prostatakrebszellen reaktivierte Wnt/ β -Catenin-Signalweg und der GR-Signalweg über Protein-Protein-Interaktionen kooperieren und die Stammzellfähigkeit und die Arzneimittelresistenz fördern können (Martinez et al., 2023).

Arora VK, Schenkein E, Murali R, et al. 2013. Glucocorticoid receptor confers resistance to antiandrogens by bypassing androgen receptor blockade. *Cell* 155:1309–1322.

Buck SAJ, Koolen SLW, Mathijssen RHJ, et al. 2021. Cross-resistance and drug sequence in prostate cancer. *Drug Resist Updates* 56, 100761.

Isikbay M, Otto K, Kregel S, et al. 2014. Glucocorticoid receptor activity contributes to resistance to androgen-targeted therapy in prostate cancer. *Horm Canc* 5:72V89.

Li J, Alyamani M, Zhang A, et al. 2017. Aberrant corticosteroid metabolism in tumor cells enables GR takeover in enzalutamide resistant prostate cancer. *eLife* 6:e20183.

Martinez SR, Elix CC, Ochoa PT, 2023. Glucocorticoid receptor and β -catenin interact in prostate cancer cells and their co-inhibition attenuates tumorsphere formation, stemness, and docetaxel resistance. *Int J Mol Sci* 24, 7130.

Moll JM, Hofland J, Teubel WJ, 2022. Abiraterone switches castration-resistant prostate cancer dependency from adrenal androgens towards androgen receptor variants and glucocorticoid receptor signaling. *Prostate* 82:505–516.

Puhr M, Eigentler A, Handle F, et al. 2021. Targeting the glucocorticoid receptor signature gene Mono Amine Oxidase-A enhances the efficacy of chemo- and anti-androgen therapy in advanced prostate cancer. *Oncogene* 40:3087–3100.

Sakellakis M, Flores LJ, 2022. Is the glucocorticoid receptor a key player in prostate cancer? A literature review. *Medicine* 101:29(e29716).

Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. 2012. Association of baseline corticosteroid with outcomes in a multivariate analysis of the phase 3 AFFIRM study of enzalutamide (ENZA), an androgen receptor signaling inhibitor (ARSI). *ESMO Ann Oncol* 23 (Suppl 9): abstract 899PD.

Venkitaraman R, Thomas K, Huddart RA, et al. 2008. Efficacy of low-dose dexamethasone in castration-refractory prostate cancer. *BJU Int* 10:440–443.

Yemelyanov A, Czworkog J, Chebotov D, et al. 2007. Tumor suppressor activity of glucocorticoid receptor in the prostate. *Oncogene* 26:1885–1896.

Resistenzmechanismen durch Aktivierung der Wnt-Signalachsen

Die Wnt-Signalübertragung spielt bei Tumorwachstum, Metastasierung und Therapieresistenz eine bedeutsame Rolle (Koushyar et al. 2022). Zur Wnt-Familie gehören 19 sekretorische Glykoproteine, die durch die Übermittlung intrazellulärer Signale den β -Catenin-abhängigen (kanonischen) oder den β -Catenin-unabhängigen (nicht-kanonischen) Signalweg aktivieren, indem sie mit unterschiedlicher Affinität an den Wnt-Rezeptorkomplex auf der Plasmamembran binden (Patel et al., 2019). An der Regulation der AR-Signalübertragung sind Interaktionen zwischen dem Wnt- und dem AR-Signalweg beteiligt (Verras et al. 2004). Darüber hinaus ist der Wnt Signalweg bei Prostatakrebs auch in der Tumormikroumgebung von Bedeutung. Darin fördern vom Tumorstroma sezernierte Wnt-Proteine die Therapieresistenz, und in Prostatakrebs-Stamm- oder Vorläuferzellen unterstützen Wnt- β -Catenin-Signale die Selbsterneuerung oder die Expansion (Murillo-Garzón & Kypta, 2017).

Bei der Aktivierung des (kanonischen) Wnt- β -Catenin-Signalwegs wird die Expression stammzellartiger Gene induziert, die dann durch Reaktivierung der AR-Signaltransduktion zu Enzalutamid-Resistenz beitragen.

Die Wnt/ β -Catenin-Inhibition macht Prostatakrebszellen gegenüber Enzalutamid wieder sensitiv (Zhang et al. 2018). In Enzalutamid-resistenten Prostatakrebszellen ist auch die nicht-kanonische Wnt-Signalachse aktiviert. Durch deren Inhibierung durch einen Anti-ROCK-Antikörper wird die Enzalutamid-Resistenz im CRPC überwunden (Chen et al. 2020).

Da beide Wnt-Signalkaskaden in Enzalutamid-Resistenz involviert sind, wurde die simultane Inhibierung des kanonischen (β -Catenin-abhängig) und des nicht-kanonischen (c-Jun-N-terminale Kinase und Wnt/ Ca^{2+})-Wnt-Signalwegs mit einem β -Catenin-Inhibitor und Inhibierung der Rho-abhängigen Kinase Rock waren Zellmigration und Zellinvasion deutlich gehemmt (Jones & Liu 2023)

Die O-Acyltransferase PORCN aus der evolutionär konservierten Porcupine (Porc)-Genfamilie steht bei CRPC mit der Progression zur Enzalutamid-Resistenz in Verbindung. In gegen Enzalutamid resistenten Modellen konnte die Sensitivität gegenüber Enzalutamid durch Inhibition oder Knockout von PORCN wiederhergestellt werden (Jones & Liu 2023).

Beim mCRPC treten gehäuft Alterationen im kanonischen Wnt-Signalweg auf. Am häufigsten sind sie in viszeralen Metastasen (CNS, Leber, Lunge). Deren Untersuchung anhand von Real-World-Daten zum Einfluss auf das Überleben ergaben, dass das Gesamtüberleben bei Patienten mit aberranter gegenüber denen mit natürlicher (Wildtyp) kanonischer Wnt-Signalübertragung deutlich verkürzt war (HR 0,49, 95% KI 0,37-0,64, $p < 0,0001$). Ebenfalls verkürzt war das Gesamtüberleben ab dem Start einer Enzalutamid-/Abirateron-/Apalutamid-Behandlung (HR 0,25, 95% KI 0,15-0,43, $p = 0,0001$) (McKay et al. 2022). jfs ◀

Chen X, Liu J, Cheng L, et al. 2020. Inhibition of noncanonical Wnt pathway overcomes enzalutamide resistance in castration-resistant prostate cancer. *Prostate* 80:256–266.

Jones KM, Liu X, 2023. Porcupine inhibition enhances enzalutamide efficacy in drug resistant prostate cancer [abstract]. In: Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2023; Part 1 (Regular and Invited Abstracts); 2023 Apr 14-19; Orlando, FL. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 83(7_Supplement):1077.

Koushyar S, Meniel VS, Phesse TJ, Pearson HB, 2022. Exploring the Wnt pathway as a therapeutic target for prostate cancer. *Biomolecules* 12, 309.

McKay RR, McGrath J, Pan E, et al. 2022. Characterization and impact of canonical Wnt Signaling Pathway (WSP) alterations on outcomes of metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 40(16_suppl):5053-5053.

Murillo-Garzón V, Kypta R, 2017. WNT signalling in prostate cancer. *Nat Rev Urol* 14:683–696.

Patel S, Alam A, Pant R, Chattopadhyay S, 2019. Wnt signaling and its significance within the tumor microenvironment: Novel therapeutic insights. *Front Immunol* 10, 2872.

Verras M, Brown J, Li X, et al. 2004. Wnt3a growth factor induces androgen receptor-mediated transcription and enhances cell growth in human prostate cancer cells. *Cancer Res* 64:8860–8866.

Zhang Z, Cheng L, Li J, et al. 2018. Inhibition of the Wnt/ β -catenin pathway overcomes resistance to enzalutamide in castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 78:3147–3162.

Nierenzellkarzinom Patientenbewertung der Ergebnisse von adjuvantem Pembrolizumab versus Placebo

- Die adjuvante Behandlung mit Pembrolizumab hatte keine Beeinträchtigung der HRQoL zur Folge.
- In Verbindung mit den Befunden für Effektivität und Sicherheit spricht das für die Behandlung mit adjuvantem Pembrolizumab nach Nephrektomie.

Bei Patienten mit Nierenzellkarzinom (NZK) erreichte die Phase-III-Studie KEYNOTE-564 zu adjuvantem Pembrolizumab versus Placebo nach der Nephrektomie ihren primären Endpunkt an krankheitsfreiem Überleben (DFS) mit 77,3% unter Pembrolizumab gegenüber 68,1% unter Placebo. Als Ergänzung zu deren Effektivität und Sicherheit erschien aktuell der Bericht über eine Analyse der von Patienten selbst dokumentierten (PRO) gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL).

In der Analyse wurden die Ergebnisse der von den Patienten selbst dokumentierten HRQoL (PRO; patient-reported outcomes) unter der Behandlung mit adjuvantem Pembrolizumab (n=496) oder Placebo (n=498) ausgewertet. Die HRQoL-Endpunkte wurden anhand der Fragebögen European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) und Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Cancer Symptom Index – Disease Related Sym-

toms (FKSI-DRS sowie der visuellen Analogskala EQ VAS bewertet. Als exploratorische PRO-Endpunkte waren die mittlere Veränderung des EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität (GHS/QoL)-Score, des EORTC QLQ-C30-Scores für Funktions-skalen und des FKSI-DRS-Scores von Baseline bis Woche 52 festgelegt worden.

Zu Baseline hatten 438 Patienten (90,5%) in der Pembrolizumab-Gruppe und 450 Patienten (91,3%) in der Placebogruppe ≥ 1 Dosis der Behand-

lungsmedikation erhalten und es lag ≥ 1 HRQoL-Bewertung der EORTC QLQ-C30 vor.

In der Woche 52 wurden für Pembrolizumab versus Placebo keine klinisch bedeutsamen Unterschiede der (Mittelwert der kleinsten Quadrate) LSM-Scores des EORTC QLQ-C30 GHS/QoL (LSM-Unterschied – 2,5), des EORTC QLQ-C30 physische Funktionsfähigkeit (LSM-Unterschied – 0,9) und des FKSI-DRS-Scores (LSM-Unterschied – 0,7) festgestellt. Vergleichbare Ergebnisse resultierten auf der EQ VAS (LSM-Unterschied – 1,6) und den EORTC QLQ-C30 Funktions- und Symptom-Subskalen – auch bei den Einzelskalen für Übelkeit und Erbrechen (LSM-Unterschied – 0,1) und für Diarrhoe (LSM-Unterschied 1,2) (Abb. A, B). Die Verbesserungs-raten zwischen Pembrolizumab und Placebo auf der EORTC QLQ-C30 GHS/QoL-Skala, der EORTC QLQ-C30-Skala für physische Funktion und der FKSI-DRS-Skala waren insgesamt vergleichbar. Sowohl in der Pembrolizumab- als auch der Placebogruppe blieben die Scores für EORTC QLQ-C30 GHS/QoL (Pembrolizumab, 54,3%; Placebo, 67,5%), EORTC QLQ-C30 physische Funktion (Pembrolizumab, 64,7%; Placebo, 68,8%) und FKSI-DRS (Pembrolizumab, 58,2%; Placebo, 66,3%) im Wesentlichen unverändert oder waren verbessert. Auch bis zur Woche 104 blieben die entsprechenden mittleren empirischen Veränderungen in beiden Gruppen unverändert.

Red. ◀

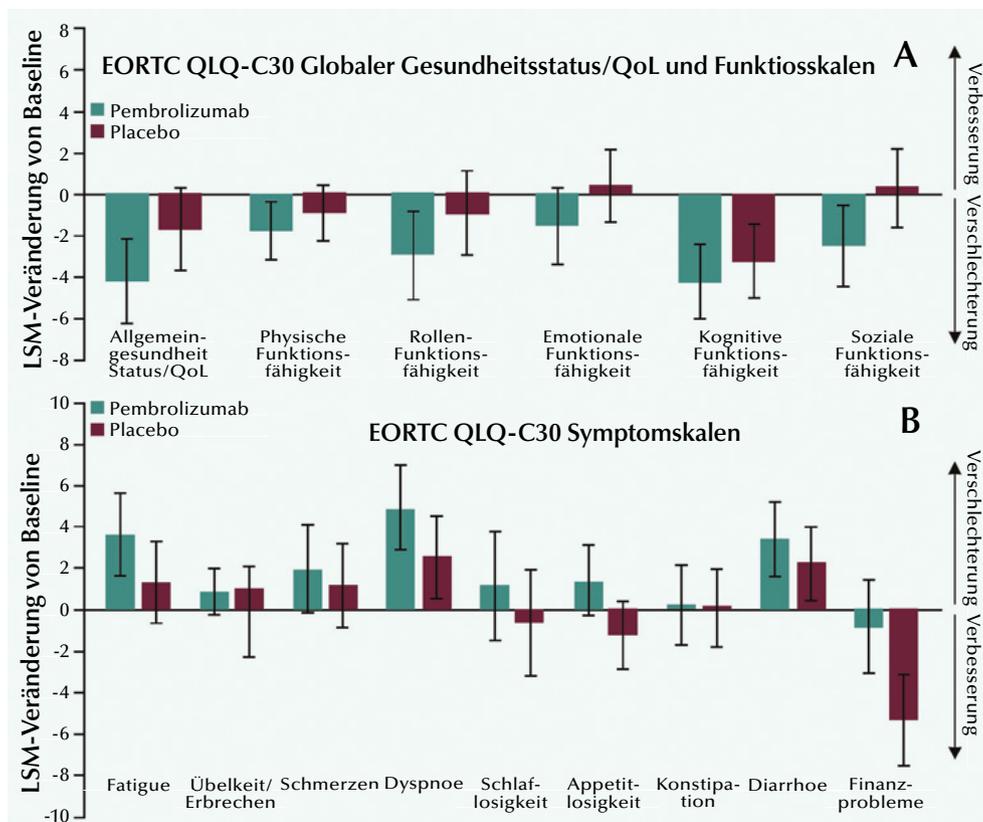


Abb.: Veränderung des Mittelwerts der kleinsten Quadrate (LSM; least squares mean) von Baseline bis Woche 52 im EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität (A) Funktions-skalen und (B) Symptom-Skalen.

Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. 2023. Patient-reported outcomes in KEYNOTE-564: Adjuvant pembrolizumab versus placebo for renal cell carcinoma. *Oncologist* <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad231>.

Testotop® Gel

Das Testosteron Gel von GALEN

Nach 10 Minuten abwaschbar
bei voller Wirksamkeit*



Viel Testosteron

in wenig Gel

zum günstigen Preis.

* [1] Rolf C., Nieschlag E. et al. Eur J Endocrinol (2002) 146(5):673-9, [2] Rolf C., Nieschlag E. et al. Clin Endocrinol (Oxf) (2002) 56(5):637-41

Testotop® Gel 62,5 mg/125mg

Wirkstoff: Testosteron **Zusammensetzung:** Testotop Gel 62,5 mg/125 mg: 2,5 g/5 g Gel enth. als Wirkstoff 62,5 mg/125 mg (2,5%) Testosteron; Sonst. Bestandt.: Carbomer 980, Propylenglycol, Trometamol, Ethanol 96%, Na.-edetat (Ph.Eur.), ger. Wasser. **Anwendungsgebiete:** Testosteronersatztherapie bei männlichem Hypogonadismus, wenn der Testosteronmangel klinisch und labormedizinisch bestätigt wurde. **Gegenanzeigen:** Testotop ist kontraindiziert bei Männern mit bekanntem oder vermutetem Prostata- oder Mammakarzinom und bei Überempfindlichkeit gegenüber Testosteron, Propylenglycol oder einem der sonst. Bestandt. **Nebenwirkungen:** Die häufigsten Nebenw. bei Anw. von 125 mg Testosteron (5 g Gel) pro Tag waren Hautreakt., wie Reakt. an der Anw.-stelle und Akne, die bei ca. 5 % der Pat. auftraten. Nebenw., die bei der Langzeit-Studie häufig berichtet wurden, sind: genitale Kandidiasis, Prostata-Veränd., Gynäkomastie, Veränd. des Hodenvolumens, Veränd. von Laborparametern, Husten, Kopfschm., Hyperhidrose, Bauchschm., Reakt. an der Anw.-stelle, Akne, Arthralgien, Angina pectoris, Hypertonie, Hypotonie und Schwindel sowie Anstieg des Hämatokrit, der Erythrozyten und des Hämoglobins. Bei Pat., die wegen eines Hypogonadismus beh. werden, entwickelt sich häufig eine Gynäkomastie. Diese kann persistieren. And. bek. Nebenw. oraler und parent. Anw. von Testosteron: Prostataveränd. und Progression e. subklin. Prostatakarzinoms, Polyzythämie, Harnverhalten, Pruritus, Seborrhoe, Hirsutismus, arterielle Vasodilatation, Nausea, Alopezie, cholestat. Ikterus, general.

Parästhesie, Veränd. der Leberfunktionstests, veränd. Blutfettspiegel einschl. einer Reduktion des HDL-Cholesterins, erhöhte bzw. vermind. Libido, Depression, Stimmungsschwankungen, Ängstlichkeit, Nervosität, Muskelschm., und bei längerer Beh. mit hohen Dosen können Elektrolytveränd., Oligospermie und Priapismus auftr. Pat. sollten angewiesen werden, Nebenw., die unbekannt sind, sowie insb. die folgenden Symptome ihrem Arzt mitzuteilen: Zu häufige oder anhaltende Erektion des Penis, Veränd. der Hautfarbe, Schwellung der Fußknöchel oder unerklärliche Übelkeit oder Erbrechen, Atembeschw., auch während des Schlafes. In einer Verträglichkeitsuntersuchung wurde Testotop gut von normalen, gesunden Freiwilligen vertragen. Es traten nur geringe bis keine Irritationen auf, und es konnte kein Hinweis für eine Kontaktsensibilisierung bei 102 Probanden beob. werden. **Warnhinweise:** Enth. Propylenglycol, das Hautreizungen hervorrufen kann. **Verschreibungspflichtig.**
Stand: März 2022, GALENpharma GmbH, Wittland 13, 24109 Kiel,
Tel. (0431) 58518-0, Fax (0431) 58518-20

GALEN
PHARMA

Lymphome der Prostata

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



Dr. med. Jan Novák
Klinik für Urologie,
Kinderurologie und
roboterassistierte
minimalinvasive
Urologie, Sozial-
stiftung Bamberg.

Einleitung

Das azinäre Adenokarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung der Prostata, jedoch können seltene pathologische Befunde vorkommen – in Betracht kommen ein Urothelkarzinom, kleinzelliges Karzinom, Sarkom oder Lymphom. Bei Lymphom kann die Prostata drüse entweder sekundär bei der leukämischen Infiltration oder noch seltener primär betroffen sein.

Wir präsentieren zwei Fälle von sekundären Lymphomen bei Patienten mit vorher bekannter chroni-

scher lymphatischer Leukämie und einen Fall eines primären Mantelzell-Lymphoms der Prostata. Die Patienten wurden in unserer Klinik im Jahr 2023 behandelt. In der Diskussion besprechen wir nachfolgend aktuelle Literaturquellen.

Ergebnisse

Fall 1: Ein 69-jähriger Patient mit einer bekannten chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) hat sich einer Thulium-Laser-Enukleation der Prostata wegen irritativer Miktionsbeschwerden unterzogen. Als Vorerkrankungen waren bei dem Patienten arterielle Hypertonie, COPD und Linksschenkelblock bekannt gewesen. Der PSA-Wert betrug 1,85 ng/ml. Es wurden 36 g der Drüse enukleiert.

Histologisch konnten Infiltrate eines niedrig malignen Non-Hodgkin-Lymphoms der B-Zell-Reihe nachgewiesen werden, die einem "small lymphocytic lymphoma" (SLL) entsprechen (**Abb. 1**).

Laut des Beschlusses der interdisziplinären hämato-onkologischen Tumorkonferenz wurde keine aktive Therapie, sondern ein W&W-Konzept empfohlen.

Fall 2: Ein 68-jähriger Patient hat sich aufgrund obstruktiver Miktionsbeschwerden bei einem PSA-Wert von 8,6 ng/ml einer roboterassistierten Adenomenukleation unterzogen. Der intra- sowie postoperative Verlauf war komplikationslos. Bei dem Eingriff wurden 81 g des Prostatagewebes enukleiert; histologisch sind multifokale, kleinherdige Infiltrate des bekannten, niedrig malignen Non-Hodgkin-Lymphoms der B-Zell-Reihe, entsprechend einer CLL, nachgewiesen worden.

Laut des Beschlusses der interdisziplinären hämato-onkologischen Tu-

morkonferenz wurde keine aktive Therapie, sondern ein W&W-Konzept empfohlen.

Fall 3: Bei einem 74-jährigen Patienten mit einem PSA-Wert von 39,8 ng/ml wurde eine Prostatastanzbiopsie durchgeführt. Der histopathologische Befund lautete: Fokale Prostatainfiltrate durch ein Mantelzell-Lymphom (**Abb. 2**) vom klassischen Typ mit einer geringen proliferativen Aktivität (Ki-67: 2 %).

Die bekannten Vorerkrankungen des Patienten rezidivierende depressive Störung mit gegenwärtigen schweren Episoden, generalisierte Angststörung und Somatisierungsstörung hätten sich mit der Diagnose der Malignität verschlimmert.

Das CT Hals/Thorax/Abdomen wies keinen Anhalt für eine weitere Manifestation des Lymphoms nach.

Laut des Beschlusses der interdisziplinären hämato-onkologischen Tumorkonferenz war von einem indolenten Verlauf auszugehen und aufgrund fehlender therapeutischer Konsequenz (keine hämatopoetische Insuffizienz) wurde keine weitere Staginguntersuchung im Sinne einer Knochenmarkpunktion empfohlen.

Mit der Einnahme von Tamsulosin gab der Patient keine wesentlichen Miktionsbeschwerden an. Bei Progression ist jedoch über einen desobstruktiven Eingriff mit weiterer histopathologischer Untersuchung des Gewebematerials nachzudenken, um ein eventuell zusätzlich bestehendes Adenokarzinom ganz sicher auszuschließen.

Diskussion

Lymphome der Prostata, egal ob sekundäre oder primäre, kommen sehr selten vor und betreffen Männer in der siebten Lebensdekade [1]. Primäre

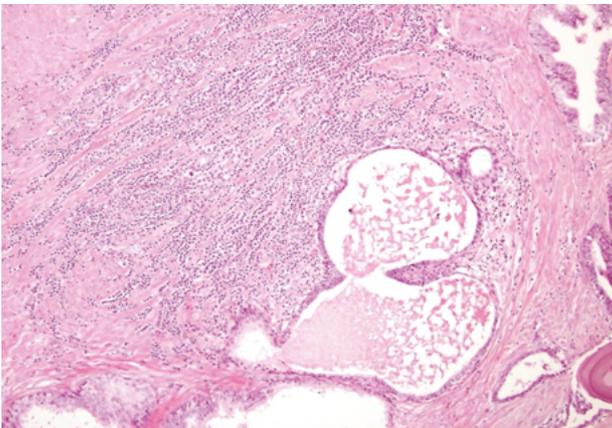


Abb. 1: Prostatistisches Stroma mit infiltrierenden Lymphomzellen bei CLL/SLL
<https://emedicine.medscape.com/article/1611791/overview?form=fpf#a3>

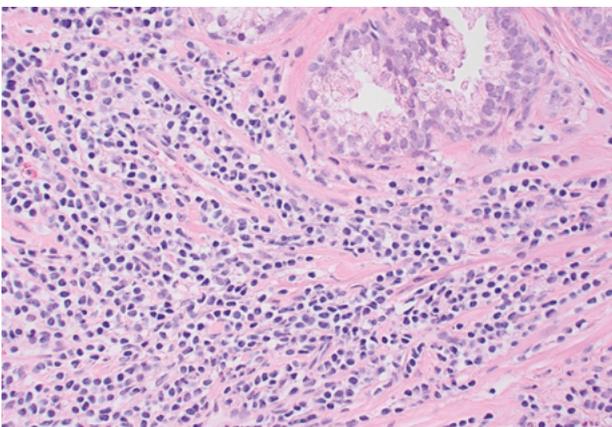


Abb. 2: Mantelzell-Lymphom der Prostata
<https://emedicine.medscape.com/article/1611791-overview?form=fpf#a3>

Lymphome umfassen nur 0,09 % aller malignen Krankheiten der Prostata und 0,1 % aller diagnostizierten Lymphome [2]. Die Prävalenz sekundärer Lymphome ist höher [3], obwohl exakte Zahlen nicht bekannt sind.

Folgende diagnostische Kriterien für primäre Lymphome der Prostata wurden von Bostwick und Mann gestellt [3]:

1. BPS-Symptome
2. Prostata und periprostatitisches Gewebe als die einzige Lokalisation der Infiltration
3. Kein Hinweis auf extraprostatitische Filiae binnen eines Monats nach der Diagnosestellung.

Bisher wurden alle Lymphom-Arten in der Prostata beschrieben, wobei am häufigsten von Non-Hodgkin-Lymphomen, insbesondere vom diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) berichtet wird [4,5]. Als Gegenteil tritt das Mantelzell-Lymphom unter B-Lymphomen allgemein nur in ca. 4-9 % auf und das primäre Vorkommen in der Prostata wurde bisher in weniger als 15 Fällen weltweit beschrieben [6,7].

Da die urologischen Symptome unspezifisch sind (meistens obstruktive Miktionsbeschwerden bis zum Harnverhalt [5], eventuell Irritationsbeschwerden im Sinne Harndrang und Polakisurie, gelegentlich Hämaturie [8], ganz selten systemische Symptome [9]), kann die Diagnose nur

histopathologisch gestellt werden. In den meisten Fällen handelt es sich um einen Zufallsbefund bei Stanzbiopsie, bei desobstruktiven Eingriffen (transurethrale Resektion der Prostata sowie Adenomenukleation) oder bei radikaler Prostatektomie [10].

Hinsichtlich der Prostatabildgebung stehen zurzeit nicht genug Daten zur Verfügung, aber in einem Fall hat sich ein follikuläres Lymphom (das häufigste indolente Lymphom) bei der Magnetresonanztomographie (MRT) der Prostata als eine PI-RADS 3 Läsion herausgestellt [11].

PSA-Werte zeigen sich meistens nicht erhöht [12], obwohl auch Fälle mit PSA-Erhöhung schon beschrieben wurden [11,13]. Dies kann aufgrund nicht nur des Lymphoms, sondern auch des konkomitanten Prostatakarzinoms sein [14,15]. Im Gegenteil zu einem stanzbiopsisch gesichertem Prostatakarzinom kann für ein konkomitantes Lymphom der Prostata eine atypische Lymphadenopathie sprechen [14].

Aufgrund des seltenen Vorkommens stehen zurzeit keine Leitlinien für die Behandlung der Lymphome der Prostata zur Verfügung [4,5]. Insbesondere bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen wird ein W&W-Konzept durchgeführt, wie in unseren Fällen. Eine nähere Beschreibung der systemischen Chemotherapie, ggf. in der Kombination mit Radiotherapie (zur

Linderung der obstruktiven Miktionsbeschwerden und Senkung des Risikos der Lokalrezidiv [4]), überschreitet den Zweck dieses Artikels. Bei chirurgischer Therapie im Sinne einer radikalen Prostatektomie wird die Diagnose postoperativ als Zufallsbefund bei präoperativ stanzbiopsisch gesichertem Prostatakarzinom gestellt. Aufgrund konservativ nicht beeinflussbaren Miktionsbeschwerden kann symptomatisch ein desobstruktiver Eingriff durchgeführt werden.

Schlussfolgerung

Lymphome der Prostata sind eine seltene, jedoch nicht vernachlässigbare Malignität, die meistens als Zufallsbefund diagnostiziert werden. Für ein erfolgreiches Management der Patienten ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Urologen, Hämato-Onkologen und Pathologen dringend notwendig. ◀

Korrespondenzadresse: Dr. med. Jan Novak, Klinik für Urologie, Kinderurologie und roboterassistierte minimalinvasive Urologie, Bugerstrasse 80, 96049 Bamberg.

Literatur:

- [1] Bostwick DG, Iczkowski KA, Amin MB, Discigil G, Osborne B. 1998. *Cancer*. 83(4):732-738.
- [2] Sarris A, Dimopoulos M, Pugh W, Cabanillas F. 1995. *J Urol*. Juni 153(6):1852-1854.
- [3] Bostwick DG, Mann RB. 1985. *Cancer*. 56(12):2932-2938.
- [4] Ren M, Liu Y. 2021. *J Med Case Rep*. 15(1):546.
- [5] Petrakis G, Koletsa T, Karavasilis V, Rallis G, Bobos M, Karkavelas G, et al. 2012. *Hippokratia*. 16(1):8-89.
- [6] Doshi K, Chandran A, Li Y, Bitran J. 2022. *Cureus*. 14(11):e32045.
- [7] Ünal S, Uzundal H, Soydağ T, Özayar A, Ardıçođlu A, Kılıçarslan A. 2021. *Grand Journal of Urology*
- [8] Hu S, Wang Y, Yang L, Yi L, Nian Y. 2015. *Oncol Lett*. 9(3):1187-1190.
- [9] Grgel SN, Peřik E, Olđunelma V, Pařhin E, Balcý U, řallý AO. 2014. *Turk J Urol*. 40(1):57-58.
- [10] Chu PG, Huang Q, Weiss LM. 2005. *Am J Surg Pathol*. 29(5):693-699.
- [11] Jia H, Roberson D, Luo X, Kovell RC, Hartner L, Harryhill JF. 2022. *Urol Case Rep*. 45:102195.
- [12] Wang J, Yan H, Tian S, Qin L, Ma Y. 2022. *Quant Imaging Med Surg*. 12(1):862-867.
- [13] Oosterheert JJ, Budel LM, Vos P, Wittebol S. 2007. *Eur J Haematol*. 79(2):155-158.
- [14] Kerr L, Leung HY, Melquiot N, Arestis N, Sidek N. *Journal of Clinical Urology*. 2014
- [15] Hanna F, Prakash A, Allan E, Khalafallah AA. 2018. *BMJ Case Rep*. 2018.
- [16] Bchler T. 2023. *Klinická onkologie*. Mdendorf. 2023.



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

Anmerkung

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) klassifiziert lymphoproliferative Erkrankungen (Non-Hodgkin-Lymphom, Hodgkin-Lymphom, lymphatische Leukämie, Myelom) je nach dem zellulären Ursprung, d.h. aus B-Lymphozyten, T-Lymphozyten, NK-Zellen und letztendlich Hodgkin-Lymphom [16].

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) sind eine heterogene Gruppe der lymphoproliferativen Erkrankungen und werden nach dem klinischen Verlauf als indolent oder aggressiv eingeteilt. Sie betreffen typischerweise Lymphknoten, aber in 30-50 % kommen diese extranodal vor. Zur Stagingbeschreibung der NHL wird die Ann-Arbor-Klassifikation verwendet und unterscheidet Stadien I-IV [16]. Die Therapie der NHL besteht in W&W-Konzept bei indolenten Varianten oder Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin, Vincristin und Prednisolon (CHOP), ggf. bei der CD20-Positivität in der Kombination mit dem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper Rituximab [9] bei aggressiven Varianten. Alternativ kommt in Betracht auch Radiotherapie bei lokalisierten Erkrankungen, bei Residuen nach der systematischen Therapie oder in der palliativen Indikation.

Metastasiertes Urothelkarzinom Enfortumab-Vedotin plus Pembrolizumab versus Chemotherapie

Die platinbasierte Chemotherapie ist der Behandlungsstandard für das lokal fortgeschrittene metastasierte Urothelkarzinom (mUC). Da langfristige Ergebnisse aber nicht zufriedenstellend sind, besteht weiterhin ein Bedarf an alternativen Therapieoptionen. Im Oktober 2023 wurden Ergebnisse von EV-302/KEYNOTE-A39, einer globalen, randomisierten Open-label-Studie der Phase III vorgestellt, in der Enfortumab-Vedotin (EV) plus Pembrolizumab (P) versus Chemotherapie bei Patienten mit zuvor unbehandeltem lokal fortgeschrittenem mUC bewertet wurden, die für eine Cisplatin- oder Carboplatin-enthaltende Chemotherapie geeignet waren.

• Mit EV+P waren die Ergebnisse bei Patienten mit zuvor unbehandeltem lokal fortgeschrittenem mUC mit gegenüber der Chemotherapie nahezu verdoppelten medianen PFS und OS signifikant verbessert.

• Die Behandlung mit EV+P war ohne neue Sicherheits-signale und wurde als allgemein beherrschbar beurteilt.

• Aufgrund dieser Ergebnisse empfiehlt sich EV+P als eine neue Erstlinien-Standardtherapie beim lokal fortgeschrittenem mUC.

Patienten (n=886) mit zuvor unbehandeltem lokal fortgeschrittenem mUC wurden ungeachtet der PD-L1-Expression im Verhältnis 1:1 in einen Behandlungsarm mit EV plus P oder einen Arm mit Gemcitabin plus Cisplatin oder Carboplatin randomisiert. Duale primäre Endpunkte waren das durch das verblindete unabhängige zentrale Review nach RECIST v1.1 beurteilte progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS). Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Gesamtansprechraten (ORR) und die Sicherheit.

Patientencharakteristika

Bezüglich der Krankheitsmerkmale waren beide Arme weitgehend ausgeglichen. Das mediane Alter betrug 69 Jahre. Mehrheitlich (97%) lag ein ECOG Performance-Status von 0–1 vor. Der Primärtumor war in ca. 75%

der Fälle im unteren Harntrakt. Die Patienten waren zu 54% für Cisplatin geeignet, bei 22% lag der Nachweis von Lebermetastasen und bei 58% eine hohe PD-L1-Expression vor.

Primäre Effektivitätsdaten

Mit EV+P wurde eine erheblich längeres PFS als mit Chemotherapie erzielt. Das Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung oder für Tod waren um 55% reduziert (medianes PFS, 12,5 Monate bzw. 6,3 Monate; **Abb.**).

Das OS war mit (EV+P)-Behandlung gegenüber der Chemotherapie signifikant länger. Dadurch reduzierte sich das Sterberisiko um 53% (medianes OS, 31,5 Monate vs. 16,1 Monate; HR 0,47; $p < 0,00001$).

Gesamtansprechraten

Die bestätigte ORR im (EV+P)-Arm betrug 67,7% und 44,4% im Chemotherapie-Arm ($p < 0,00001$) mit 127 bzw. 55 Komplettremissionen.

Untergruppen

Die Ergebnisse waren in allen vordefinierten Untergruppen konsistent. Das mediane OS mit EV+P vs. Chemo betrug bei den Patienten, die für die Behandlung mit einer Cisplatin-basierten Chemotherapie in Frage kommen, 31,5 bzw. 18,4 Monate und bei den nicht geeigneten war das mediane OS nicht erreicht bzw. 12,7 Monate. Der OS-Benefit war bei Patienten unabhängig vom PD-L1-Status vergleichbar (hohes PD-L1: medianes OS 31,5 vs. 16,6 Monate und niedriges PD-L1: 22,3 vs. 15,5 Monate). Ähnliche Vorteile für EV+P ergaben sich auch bei Patienten mit oder ohne Lebermetastasen.

Sicherheit

Therapiebezogene unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 traten mit EV+P in 55,9% der Fälle und mit Chemotherapie in 69,5% der Fälle auf. Unter EV+P litten Patienten am häufigsten an makulopapulösem Exanthem (7,7%), Hyperglykämie (5,0%) und Neutropenie (4,8%). Mit Chemotherapie waren es Anämie (31,4%), Neutropenie (30,0%) und Thrombozytopenie (19,4%). Zu den häufigsten ($\geq 5\%$) bedeutsamen unerwünschten Ereignissen vom Grad 3 für EV gehörten Hautreaktionen (15,5%), periphere Neuropathie (6,8%) und Hyperglykämie (6,1%). Bei Pembrolizumab waren es schwere Hautreaktionen (11,8%).

Red. ◀

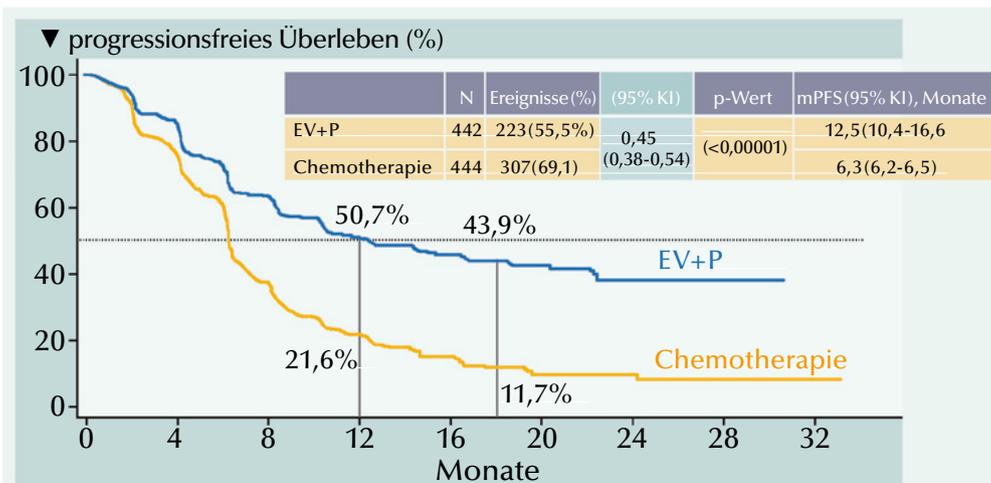


Abb.: Das Risiko für Progression oder Tod ist bei mit Enfortumab-Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab behandelten Patienten um 55% reduziert.

Powles TB, Perez Valderrama B, Gupta S, et al. 2023. EV-302/KEYNOTE-A39: Open-Label, Randomized Phase 3 Study of Enfortumab Vedotin in Combination with Pembrolizumab vs Chemotherapy in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. Ann Oncol 34(Suppl_2):1340.

Metastasiertes Nierenzellkarzinom Real-World-Daten zur IO-basierten Therapie

Immunbasierte (IO)-Kombinationen bilden das Rückgrat in der systemischen Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mNZK). Neben den Daten aus klinischen Phase-III-Studien sind auch die klinische Praxis widerspiegelnde Real-World-Daten von speziellem Interesse.

In die retrospektive Studie gingen Daten von 201 mNZK-Patienten ein, die ab Januar 2006 eine systemische Erstlinientherapie erhalten hatten. Es wurden klinisch-pathologische und behandlungsbezogene Daten erfasst. Das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) wurden mittels deskriptiver Statistik und Kaplan-Meier-Schätzung analysiert.

Patientencharakteristika

Im Gesamtkollektiv hatten 76 Patienten in der Erstlinie eine IO-basierte Therapie (55 eine IO-IO, 21 eine TKI-IO-Kombination) und 125 eine TKI-Monotherapie (TKI-Mono).

Von der initialen Diagnose bis zum Beginn einer systemischen Therapie verstrichen bei einer TKI-Mono median 14,3 Monate und 7,8 Monate bei einer IO-basierten Therapie (IO-IO 4,4 und TKI-IO 26,8 Monate). Die Auflistung der Patienten gemäß MSKCC-Kriterien ergab, dass 13 Patienten (17,1%) mit IO-basierter Therapie der günstigen Risikogruppe zugeordnet worden waren, ebenso 9 Patienten, die mit einer TKI-IO und 4 Patienten, die mit einer IO-IO-Kombination behandelt worden waren. Nur 9 Patienten, die eine TKI-Mono erhalten hatten, waren in die günstige MSKCC-Risikogruppe eingestuft worden. Patienten mit IO-basierter Erstlinientherapie hatten mehrheitlich eine synchrone Erkrankung (54,0 vs. 45,6%) mit mehreren betroffenen Organsystemen (67,1 vs. 49,6%).

Überlebensanalysen

Insgesamt betrug die mediane Zeit einer systemischen Erstlinientherapie 6,4 Monate (7,3 Monate bei einer

TKI-Mono und 5,7 Monate bei einer IO-basierten Methode; 4,6 Monate mit IO-IO und 12,3 Monate mit TKI-IO). Mit einer Erstlinien-TKI-IO verbesserte sich das PFS gegenüber einer TKI-Mono (23,9 vs. 10,3 Monate, HR 0,48, $p=0,034$) und einer IO-IO-Kombination (23,9 vs. 6,1 Monate, HR 0,37, $p=0,012$). In multivariater Analyse wurde ein signifikant verbessertes PFS für TKI-IO vs. einer IO-IO-Kombination wie auch TKI-IO verglichen mit TKI-Mono bestätigt (HR 0,37, $p=0,023$ bzw. HR 0,48, $p=0,057$). Das mediane OS war für die IO-behandelten Patienten noch nicht erreicht; mit einem Vorteil gegenüber TKI-Mono (nicht erreicht vs. 2,64 Jahre, HR 0,65, $p=0,099$). Das OS war mit der TKI-IO-Kombination länger als mit der TKI-Mono (nicht erreicht vs. 2,64 Jahre, HR 0,37, $p=0,050$). Allerdings bestand ein numerischer Vorteil der TKI-IO-Kombination gegenüber der IO-IO-Kombination (HR 0,45, $p=0,183$). Bei Patienten mit günstigem versus intermediärem/schlechtem MSKCC-Risiko betrug das mediane OS 5,04 bzw. 2,63 Jahre (HR 0,38, $p=0,020$).

Nivolumab-Subgruppe

In einer Subanalyse von Nivolumab nach der Erstlinientherapie ($n=40$), hatten 21 Patienten Nivolumab in der Zweitlinie und 19 Patienten in einer späteren Linie erhalten (3. Linie $n=15$, 4. Linie $n=1$, 5. Linie $n=1$, 6. Linie $n=2$). Alle Patienten waren zuvor nur mit einer TKI-Mono oder einem mTOR-Inhibitor behandelt worden. Im ganzen Kollektiv ($n=40$) wie auch bei Nivolumab in der Zweitlinie ($n=21$) wurde jeweils ein PFS von 5,5 Monaten registriert. In der \geq dritten Linie erreichte das PFS 4,3 Monate ($n=19$). Kein signifikanter PFS-Unterschied bestand zwischen Nivolumab und TKI-Mono als Zweitlinie ($p=0,91$ bzw. $p=0,579$). Der Zusatz von Nivolumab, ob in der Zweitlinie oder darüber hinaus, führte zu signifikant verbessertem Gesamtüberleben verglichen mit wiederholten TKI- oder mTOR-Therapien alleine (≥ 2 TKI; median 6,13 vs. 2,61 Jahre, HR, 0,46, $p=0,003$). Red. ◀

Stühler V, Herrmann L, Rausch S, et al. 2023. Real world data on IO-based therapy for metastatic renal cell carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 149:3249–3258.

- In einem Real-World-Umfeld verlängerten sowohl IO-basierte Kombinationen in der Erstlinie als auch Nivolumab nach einer Erstlinien-TKI-Monotherapie das Gesamtüberleben.

- Die Analyse lässt einen Vorteil von IO-basierten Kombinationen gegenüber einer TKI-Monotherapie in der Erstlinie erkennen, der bei längerem Follow-up von mNZK-Patienten im Real-World-Umfeld hervortritt.

- Außerhalb klinischer Studien ist auch Nivolumab nach einer TKI-Monotherapie von der Zweitlinie aufwärts effektiv.

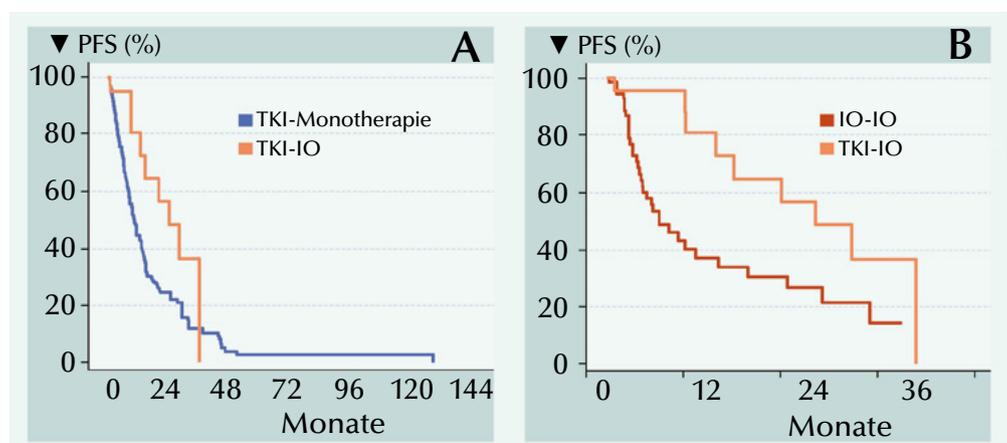


Abb.: Kaplan-Meier-Schätzungen des PFS in Abhängigkeit von der systemischen Erstlinientherapie mit TKI-IO vs. TKI-Monotherapie (A) und TKI-IO vs. IO-IO-Kombination (B).

Urologische Tumoren Hochwertige Wissenschaft zum 20. Jubiläum des ASCO GU

Mit 5.200 Teilnehmern und 877 eingereichten Abstracts feierte das ASCO Genitourinary Cancers Symposium (ASCO GU) Anfang dieses Jahres sein 20-jähriges Bestehen. Eric Small, Präsident beim ersten ASCO GU, erklärte in seinem Rückblick, dass der erste multidisziplinäre Kongress im Bereich der urologischen Onkologie, damals noch mit 1.000 Teilnehmern und 317 Abstracts, erstmal belächelt wurde. Heute wisse man um die Bedeutung der multidisziplinären Behandlung und habe viele Fortschritte für die Behandlung von Patienten erreicht. Während im Jahr 2005 also gezeigt wurde, dass mit Docetaxel eine Lebensverlängerung beim Prostatakarzinom erreicht werden konnte, wurden 2024 bei Tumoren der Prostata, Niere, Blase etc. innovative Strategien mit zielgerichteten Substanzen und Immuntherapien präsentiert. Die Überlebenszeiten der Patienten

konnten in vielen Phase-III-Studien verlängert werden.

Prostatakarzinom Olaparib plus Abirateron im metastasierten kastrationsresistenten Stadium

Etwa 20% der Prostatakrebspatienten sind Träger eines mutierten homologen Rekombinationsreparaturgens (HRRm). Diese Patientengruppe kann von der PARP-Inhibition in der metastasierten kastrationsresistenten Situation (mCRPC) profitieren. In einer randomisierten Phase-II-Studie wurde der Frage nachgegangen, ob die gleichzeitige Inhibierung von Androgenrezeptor (AR) und PARP1 häufiger ein Ansprechen und längere Remissionen induzieren kann als die Monotherapien [1]. In drei Studienarmen erhielten Patienten mit *BRCA1/2*-Mutation oder *ATM*-Alteration Abirateron plus Prednison (Arm 1), Olaparib (Arm 2) oder Olaparib plus Abirateron/Prednison

(Arm 3). Primärer Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS).

Von 165 registrierten Patienten wiesen 61 qualifizierende Alterationen auf und wurden in die drei Studienarme randomisiert. Die Patienten waren median 63, 68 und 69 Jahre alt, mit einem PSA von median 14, 14 und 15 ng/ml, Knochenmetastasen in 84%, 57% und 76% der Fälle und viszerale Metastasen bei 11%, 14% und 33%. Am häufigsten lagen *BRCA2*-Mutationen vor (68%, 90% und 71%), gefolgt von *ATM*-Alterationen (21%, 14%, 24%).

Im Ergebnis zeigte sich bezüglich der Wirksamkeit ein klinisch relevanter Vorteil unter der kombinierten Therapie. Das mediane PFS lag bei 8,4 Monaten in Arm 1, 14 Monaten in Arm 2 und 39 Monaten in Studienarm 3. Im Vergleich der Studienarme wurde das Risiko für einen Progress oder Tod mit der Kombinationstherapie im Vergleich zu Abirateron/Prednison um 72% (HR=0,28) und zur Olaparib-Monotherapie um 68% (HR=0,32) reduziert (**Abb. 1**). Ein Ansprechen (ORR) wurde bei 22% (Arm 1), 14% (Arm 2) sowie 33% (Arm 3) der Patienten beobachtet, ein PSA-Ansprechen bei 61%, 67% und 95% der Patienten. Nicht nachweisbare PSA-Spiegel wurden bei 17%, 14% und 33% der Patienten festgestellt.

Bei Progress in den Studienarmen 1 und 2 war ein Cross-over zu Arm 2 bzw. 1 erlaubt. Mit der sequenziellen Therapie wurde bei cross-over von Abirateron zu Olaparib bei 38% der Patienten ein Ansprechen und ein medianes PFS von 8,3 Monaten erreicht. Beim Cross-over von Olaparib zu Abirateron wurde bei 25% der Patienten ein Ansprechen festgestellt und das mediane PFS belief sich auf 7,2 Monate. In beiden Stu-

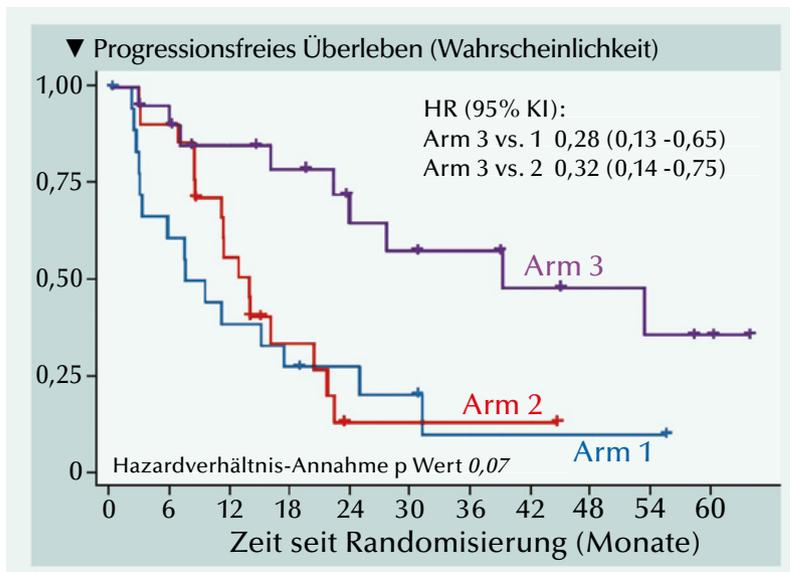


Abb. 1: Progressionsfreies Überleben (PFS) unter Therapie mit Abirateron plus Prednison (Arm 1), Olaparib (Arm 2) oder Olaparib plus Abirateron/Prednison (Arm 3) (mod. nach [1]).

dienarmen lag für die Cross-over-Patienten das mediane PFS ab Randomisierung bei 16 Monaten. Die Autoren schlossen aus den Studienergebnisse, dass mCRPC-Patienten mit *BRCA1/2*- oder *ATM*-Alterationen unter der Kombination von Olaparib plus Abirateron/Prednison in der Erstlinientherapie besser profitieren als unter den Einzelsubstanzen und auch besser als von der sequentiellen Behandlung.

Absetzen von Enzalutamid bei Hochrisikopatienten

Bei Prostatakarzinompatienten ist das Sterberisiko nach biochemischem Rezidiv erhöht. Enzalutamid ist u.a. in Kombination mit einer Androgendepriivations-therapie (ADT) für die Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms indiziert. In der dreiarmligen Phase-III-Studie EMBARK wurde die Therapie mit Enzalutamid versus Leuprolidacetat versus Enzalutamid plus Leuprolidacetat bei Patienten mit biochemischem Rezidiv verglichen. Eingeschlossen waren Prostatakarzinompatienten mit einem PSA-Wert ≥ 1 ng/ml nach radikaler Prostatektomie oder mindestens 2 ng/ml über dem Nadir für eine primäre externe Strahlentherapie (EBMT). Als primärer Endpunkt wurde das metasta-

senfreie Überleben (MFS) bei Zugabe von Enzalutamid zu Leuprolid untersucht.

Die Patienten wurden über eine präspezifizierte Dauer von 36 Wochen behandelt. Sank der PSA-Level bis Woche 37 auf $<0,2$ ng/ml, wurde die Therapie abgesetzt. Die Ergebnisse für Patienten in den Studienarmen mit Enzalutamid-Monotherapie oder alleinigem Leuprolid wurden aktuell beim ASCO GU präsentiert [2]. Es setzten 304 von 355 Patienten (86%) im Enzalutamid-Arm und 240 von 358 Patienten (67%) im Leuprolid-Arm die Studienmedikation in Woche 37 ab. Die Kaplan-Meier-Kurven für das MFS waren zwischen der Enzalutamid-versus der Leuprolid-Therapie bei Patienten mit abgesetzter Studienmedikation vergleichbar (HR=0,84; $p=0,3659$). Nach 5 Jahren lebten 80% versus 77,9% dieser Patienten metastasenfrees. Patienten, die die Therapie nicht absetzen konnten, profitierten mit einer 66%igen Risikoreduktion für das Auftreten von Metastasen mit Vorteil für Enzalutamid (HR=0,34; $p=0,0378$) (Abb. 2). Mit 4 versus 36 Ereignissen betrug die 5-Jahres-MFS-Rate 82,6% im Enzalutamid-Arm versus 55,3% im Leuprolid-Arm. Nach zwei Jahren wiesen weniger als 10% der Patienten (4,6 vs. 9,6%) weiterhin einen nicht detektierbaren PSA-Wert

auf. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale berichtet.

Kognitive Störungen unter Enzalutamid und Abirateron

Da bei Prostatakarzinompatienten kognitive Störungen berichtet, aber in klinischen Studien selten erhoben werden, wurde in der multizentrischen, prospektiven ACE-Studie die kognitive Dysfunktion unter Therapie mit Enzalutamid oder Abirateronacetat untersucht [3]. Ein Problem im klinischen Alltag ist die Unterscheidung zwischen alters- oder genetisch bedingter kognitiver Dysfunktion sowie der kognitiven Probleme als Nebenwirkung von einer Androgendepriivations-therapie (ADT) oder anderen Antitumorthera-pien und von Komorbiditäten.

In der ADC-Studie wurden Patienten nach Standardbehandlung für das mCRPC und unter Therapie mit Enzalutamid oder Abirateron mit dem kognitiven CANTAB-Test sowie den Fragebögen FACT-Cog, FACT-Fatigue und PHQ-9-Depression bewertet. Daten von insgesamt 253 Patienten in einem medianen Alter von 74 Jahren konnten erhoben und ausgewertet werden. Die Hälfte der Patienten hatte bereits eine Therapie mit Docetaxel erhalten.

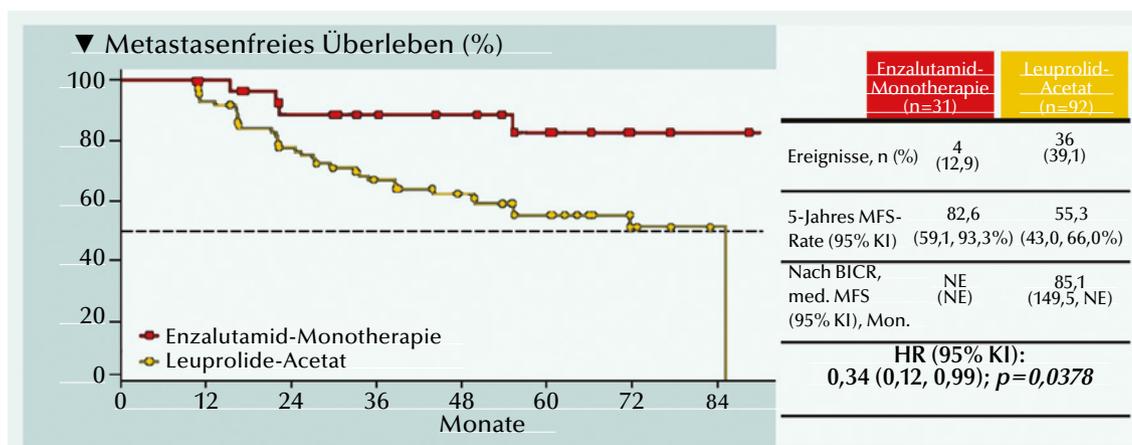


Abb. 2: Metastasenfreies Überleben (MFS) unter Therapie mit Enzalutamid versus Leuprolidacetat bei Patienten, die die Therapie in Woche 37 nicht absetzen konnten. NE, nicht erreicht, (mod. nach [2])

Bezüglich der kognitiven Auswertungen wurde an den Messzeitpunkten nach 3-4 sowie 6 Monaten nach Therapiebeginn kein Unterschied zwischen der Enzalutamid- und der Abirateron-Behandlung gesehen. Allerdings war die Reaktionszeit an beiden Zeitpunkten (3-4 Monate: $p=0,009$; 6 Monate: $p=0,037$) in der Enzalutamid-Gruppe signifikant verschlechtert gegenüber der Abirateron-Gruppe. Die Patientenselbstbewertung der Fatigue laut FACT-F-Skala zeigte zu beiden Messzeitpunkten in der Enzalutamid-Gruppe ebenfalls eine signifikante Verschlechterung im Vergleich zu der Befragung bei Therapiebeginn und blieb konstant in der Abirateron-Gruppe. Der PHQ-9-Score, mit dem das Auftreten von Depressionen abgefragt wurde, zeigte unter Enzalutamid häufiger Depressionen und zu beiden Messzeitpunkten ein signifikant schlechteres Ergebnis als mit Abirateron. Die Ergebnisse der ACE-Studie sollten für die Therapieoptimierung und supportive Strategien beachtet werden, bemerkten die Autoren.

Nierenzellkarzinom
Adjuvante Pembrolizumab-Therapie erreicht Gesamtüberlebensvorteil

Zum ersten Mal seit 1973 konnte mit einer experimentellen adjuvanten Therapie ein Überlebensvorteil gegenüber der Standardbehandlung bei Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom (NZK) gezeigt werden. Für die Phase-III-Studie KEYNOTE-564 wurden bereits die positiven Ergebnisse zum primären Endpunkt, ein signifikant verlängertes krankheitsfreies Überleben (DFS) präsentiert. Beim diesjährigen ASCO GU wurde dies nun auch mit einer dritten präspezifizierten Analyse für das Gesamtüberleben (OS) bestätigt [4].

In der KEYNOTE-564-Studie erhielten 496 Patienten Pembrolizumab

und 498 Placebo über die Dauer von ca. 1 Jahr (≤ 17 Zyklen). Die mediane Zeit zwischen Randomisierung und Auswertungszeitpunkt betrug 57,2 Monate, bis Dezember 2020 hatten alle Studienteilnehmer die Studienmedikation komplettiert oder abgesetzt.

Die 4-Jahres-Auswertung zeigt mit der Pembrolizumab-Therapie eine 38%ige Reduzierung des Risikos zu versterben im Vergleich mit Placebo (HR=0,62; $p=0,002$) (Abb. 3). In beiden Studienarmen wurde der Median bezüglich des OS noch nicht erreicht, nach 48 Monaten betrug die OS-Rate 91,2% versus 86%. Der OS-Vorteil wurde für die meisten Subgruppen bestätigt. Bei weiblichen Betroffenen konnte in der OS-Subgruppenanalyse kein Hinweis auf einen Vorteil für einen Studienarm festgestellt werden (HR=1,08).

Studienteilnehmer mit bestätigtem Krankheitsrückfall erhielten in 79,5% versus 81,4% der Fälle eine nachfolgende Therapie, davon 41,2% versus 69,7% eine PD-(L)1-gerichtete und 92,2% versus 84,8% eine VEGF(R)-gerichtete Therapie. 27,3% versus 29,2% der Patienten wurden operiert. Die aktualisierten

Ergebnisse für das DFS bestätigen mit 174 versus 224 Ereignissen den konsistenten Vorteil der adjuvanten Pembrolizumab-Gabe (HR=0,72). Nach 48 Monaten lebten 64,9% versus 56,6% der Patienten krankheitsfrei. Die Subgruppenanalysen für das DFS zeigen den vorteilhaften Pembrolizumab-Effekt ebenfalls für nahezu alle Subgruppen, einschließlich der Patientinnen. Eine Ausnahme macht für den Endpunkt DFS die Gruppe mit einem PD-L1 CPS <1. Die Sicherheitsdaten waren seit der vorherigen Auswertung nicht substanziiell verändert.

Nivolumab plus Cabozantinib bei therapienaiven NZK-Patienten

Die Kombination von Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI) und Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) wurde in der randomisierten Phase-III-Studie CheckMate 9ER untersucht. Insgesamt erhielten 651 zuvor unbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom Nivolumab plus Cabozantinib oder Sunitinib. Als primärer Studienendpunkt wurde das PFS untersucht. Die beim ASCO GU vorgestellten

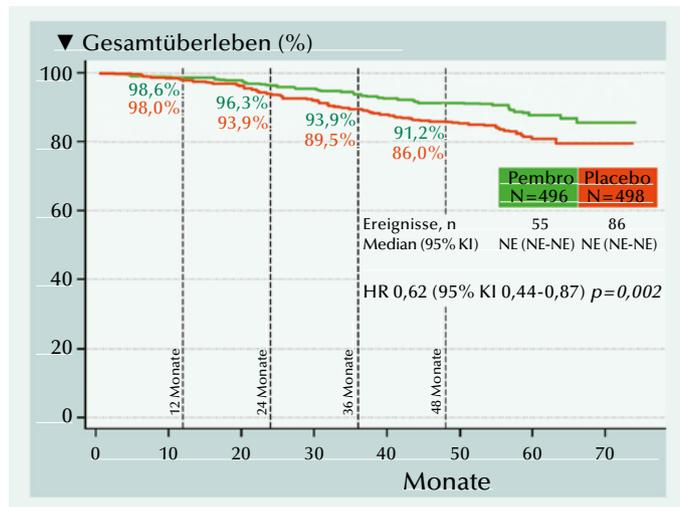


Abb. 3: Gesamtüberleben der Intention-to-Treat-Population. Die Vorgabe des hauptsächlichsten sekundären Endpunkts mit 75% für die abschließende Analyse erforderlichen Ereignisse ist damit erfüllt. Zukünftigen weiteren Analysen des OS kommt allenfalls eine deskriptive Rolle zu.

4-Jahres-Ergebnisse bestätigen eine anhaltend bessere Effektivität der ICI-TKI-Kombinationstherapie gegenüber dem Sunitinib [5].

Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 55,6 Monaten wurde für die ITT-Population, die alle IMDC-Risikogruppen einschloss, eine PFS-Rate von 16,7% versus 5,5% nach 48 Monaten erreicht. Das Progressionsrisiko wurde um 42% signifikant reduziert (HR=0,58). Der PFS-Vorteil mit Nivolumab plus Cabozantinib übersetzte sich in einen Gesamtüberlebensvorteil gegenüber Sunitinib. Das mediane OS war mit einem absoluten Unterschied von 10,5 Monaten und einer Risikoreduktion zu Versterben um 23% unter der ICI-TKI-Kombination gegenüber der TKI-Monotherapie signifikant überlegen (HR=0,77). Der Median lag bei 46,5 versus 36,0 Monaten, die Überlebensraten bei 70,1% versus 60,6% (24 Monate), 58,7% versus 49,8% (36 Monate) und 48,9% versus 39,7% (48 Monate).

Auf die Studienmedikation sprachen 55,7% der Patienten im Kombinationsarm versus 27,7% im Kontrollarm an. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen lag bei 2,8 versus 4,3 Monaten, die mediane Ansprechdauer (DOR) bei 22,0 versus 15,2 Monaten. Komplettremissionen (CR) wiesen 13,6% versus 4,6% der Patienten auf. Bei 6,5% der Patienten unter Nivolumab plus Cabozantinib versus 13,7% der Patienten unter Sunitinib war das beste Ansprechen die progrediente Erkrankung.

Die Subgruppenanalyse nach Metastasenlokalisationen bei Studieneinschluss zeigte die überlegene Wirksamkeit von Cabozantinib plus Nivolumab gegenüber Sunitinib unabhängig von den Organen mit Fernmetastasierung. Eine nachfolgende Therapie (Radiatio, Resektion und/oder systemische Therapie) erhielten 49% der Patienten der ITT-Population im Kombinations- versus 55% der Patienten des Kontrollarms. 41% der Patienten

im Kontrollarm erhielten nach der Sunitinib-Studienmedikation einen PD-(L)1-Inhibitor versus 14% nach der ICI-TKI-Kombination. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Doppelte Immunblockade ist wirksame Erstlinientherapie

Für die erste Therapielinie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms wurde die Behandlung mit Nivolumab (3 mg/kg, q2w) plus Ipilimumab (1 mg/kg, q3w) versus Sunitinib in der Phase-III-Studie CheckMate 214 geprüft. Aktualisierte Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten sowie exploratorische Subgruppenanalysen konnten mit einer Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren beim ASCO GU präsentiert werden [6].

Im Ergebnis wurde für die ITT-Population ein konsistenter OS-Vorteil für Patienten unter doppelter Immunblockade gegenüber Sunitinib berichtet (HR=0,72). Nach 90 Monaten waren 31,1% der Patienten im Kombinationsarm versus 24,9% im Sunitinib-Arm am Leben. Im Median lag das OS bei 52,7 versus 37,8 Monaten. Bei Patienten mit mittlerem oder hohem Progressionsrisiko war das Risiko zu versterben um 31% reduziert (HR=0,69). Der Median lag bei 46,7 versus 26,0 Monaten, nach 90 Monaten betrug die OS-Rate 32,9% versus 22%,0%.

Wiesen Patienten ein niedriges Progressionsrisiko auf, so wurde am Anfang der Therapie eine höhere OS-Rate unter Sunitinib beobachtet, welche nach 24 Monaten mit 85,1% versus 88,4% noch zugunsten von Sunitinib ausfiel. Die Kaplan-Maier-Kurven überschritten sich erst nach ca. 50 Monaten und zeigten von an da einen Überlebensvorteil unter der Immuntherapie. Nach 72 Monaten lag die OS-Rate bei 52,3% versus 46,4% und nach 90 Monaten bei 42,8% versus 34,4%.

Mit Bezug auf das PFS bestätigten die aktualisierten Daten das Erreichen eines Plateaus für beide Studienarme. Innerhalb der ITT-Population lag in dem Studienarm mit Nivolumab plus Ipilimumab die PFS-Rate bei 26,2% (72 Monate) und 22,8% (90 Monate), für den Kontrollarm lag sie bei 12,0% bzw. 10,8%. Für die unterschiedlichen Risikogruppen wurden konsistent separierte PFS-Kurven mit der Immunkombination mit bei mittlerem und hohem Risiko gesehen, während bei niedrigem Risiko die Kaplan-Maier-Kurven nach ca. 60 Monaten zusammentrafen (Abb. 4).

Auf die Studienmedikationen sprachen 39% versus 33% der Patienten der ITT-Population, 42% versus 27% der Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko sowie 30% versus 52% der Patienten mit niedrigem

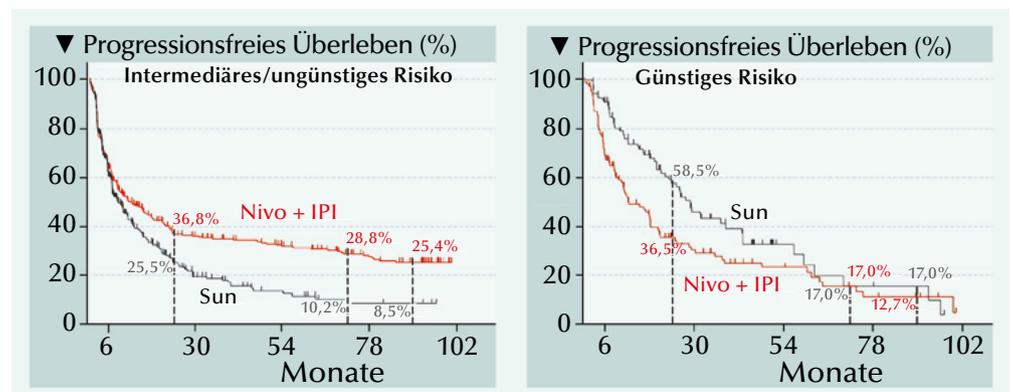


Abb. 4: Progressionsfreies Überleben (PFS) unter Therapie mit Nivolumab plus Ipilimumab (Nivo + IPI) versus Sunitinib (Sun) in Abhängigkeit des Rezidivrisikos (mod. nach [6])

Risiko an. Eine komplette Remission zeigten 12% versus 3% (ITT-Population), 12% versus 3% (mittleres und hohes Risiko) sowie 13% versus 6% (niedriges Risiko) der Patienten. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug für die ITT-Population 76,2 Monate versus 25,1 Monate (HR=0,52). Eine Subgruppenanalyse bezüglich der Lokalisation der Metastasen gab Hinweise darauf, dass Patienten mit Lungenmetastasen am besten von der doppelten Immunblockade und Patienten mit alleinigen Knochenmetastasen, zumindest bezüglich des PFS, vergleichbar von Nivolumab plus Ipilimumab oder Sunitinib profitieren können.

Lebensqualität und Symptomlast mit neuer zielgerichteter Therapiestrategie

Eine neue Therapiestrategie, die Blockade von HIF-2 α , wurde in der Phase-III-Studie LITESPARK-005 bei Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligem NZK nach Progress unter 1-3 systemischen Therapien untersucht [7]. Verglichen wurden der HIF-2 α -Inhibitor Belzutifan gegen den mTOR-Inhibitor Everolimus.

Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 25,7 Monaten wurde ein PFS-Vorteil (HR=0,74)

und ein Trend für das OS (HR=0,88) zugunsten von Belzutifan gesehen. Es sprachen 22,7% versus 3,5% der Patienten auf die Studienmedikation an, mit Komplettremissionen bei 3,5% versus 0,0 der Patienten.

In die Analyse der Lebensqualität gingen die Daten von Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten sowie mindestens einen Fragebogen ausgefüllt hatten. Zu einer Verschlechterung der Symptome laut FKSI-DRS kam es häufiger und schneller unter Everolimus (HR=0,53; $p<0,0001$). Der Median bis zur Verschlechterung der Symptome war im Belzutifan-Arm noch nicht erreicht und betrug 11,99 Monate unter Everolimus. Eine Verschlechterung der generellen Lebensqualität (QLQ-C30 GHS/QoL) wurde im Median nach 19,35 (Belzutifan) versus 10,19 Monaten (Everolimus) angegeben (HR=0,75; 0,58-0,96; $p=0,0185$).

Die Autoren hoben hervor, dass unter Belzutifan häufiger Anämien (alle Grade: 82,8 vs. 56,7%; Grad 3-5: 32,5-18,1%), Fatigue (alle Grade: 31,5 vs. 25,3% Grad 3-5: 1,6 vs. 3,6%), Übelkeit (alle Grade: 18,0 vs. 11,4%; Grad 3-5: 0,5 vs. 0,3%) und Konstipation (alle Grade: 16,7 vs. 8,1%; Grad 3-5: beide 0) auftraten, unter Everolimus hingegen wurde häufiger Husten (alle Grade 8,3 vs. 20,6%, Grad 3-5: beide 0), Hautausschlag (alle Grade: 4,6 vs.

18,9%; Grad 3-5: 0 vs. 1,4%), Stomatitis (alle Grade: 3,5 vs. 37,8%; Grad 3-5: 0 vs. 3,3%) und Hyperglykämie (alle Grade: 2,7 vs. 15,0%; Grad 3-5: 0,5 vs. 5,6%) beobachtet. Nicht immer in Übereinstimmung mit diesen Sicherheitsdaten, gaben Patienten auf der QLQ-C30 Symptom-Skala unter Everolimus eine Verschlechterung von Fatigue, Dyspnoe, Insomnie und Appetitlosigkeit an, während unter Belzutifan zwar auch eine (mildere) Verschlechterung der Fatigue empfunden wurde, aber eine Verbesserung von Insomnie und Appetitlosigkeit. Laut Auswertung der FKSI-DRS-Fragebögen war die Symptomlast im Therapieverlauf unter Belzutifan stabil und verschlechterte sich unter Everolimus.

Gemeinsam mit den Wirksamkeitsdaten stützen die Ergebnisse der Patientenbefragung den Einsatz von Belzutifan bei NZK-Patienten nach Progress unter vorangegangener Immuncheckpoint-Inhibitor-Behandlung und Therapie mit einem Antiangiogeneseinhibitor, so das Fazit der Autoren.

Urothelkarzinom: Konsistenter PFS- und OS-Vorteil mit ADC und Checkpoint-Immuntherapie

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom war die Prognose bis zur Einführung der Immun-Checkpoint-Inhibitoren sehr schlecht. In der Phase-III-Studie EV-302/KEYNOTE-A39 wurde die Therapie mit Enfortumab Vedotin (EV), einem Wirkstoff-Antikörper-Konjugat (ADC) plus Pembrolizumab (P) gegenüber einer Standard-Chemotherapie verglichen. Eingeschlossen wurden 886 Patienten mit zuvor nicht behandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Urothelkarzinom [8].

Die Studie erreichte den dualen primären Endpunkt, eine Verlängerung des PFS von median 6,3 auf 12,5 Monate (HR=0,45; $p<0,0001$) und

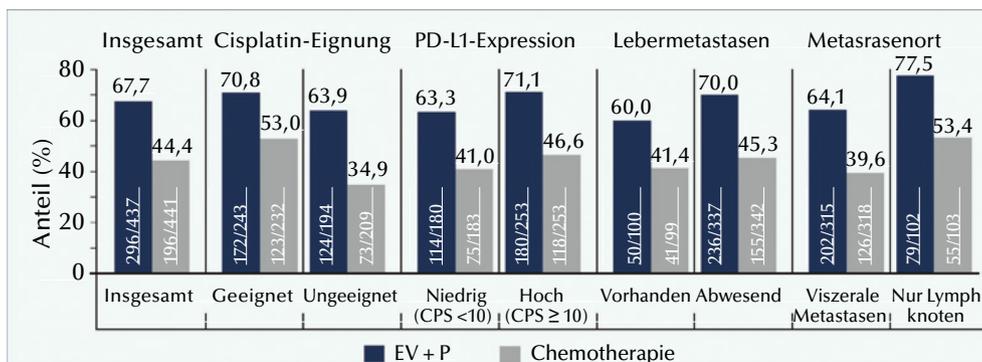


Abb. 5: Ansprechraten unter Enfortumab vedotin plus Pembrolizumab versus Chemotherapie bei diversen Subpopulationen (mod. nach [8])

des OS von median 16,1 auf 31,5 Monate (HR=0,47; $p<0,0001$).

Bei den auf dem ASCO GU vorgestellten Subgruppenanalysen wurde ein konsistenter PFS- und OS-Nutzen für Cisplatin-geeignete oder ungeeignete Patienten sowie Tumoren mit hoher oder niedriger PD-L1-Expression (CPS ≥ 10 bzw. CPS < 10), für Patienten mit oder ohne Lebermetastasen, mit Viszeralmetastasen oder alleinigem Lymphknotenbefall gesehen.

Über alle Subgruppen wurde zudem ein Ansprechen bei $\geq 60\%$ der Patienten unter Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab beobachtet (Abb. 5). Im Chemotherapiearm blieben die Ansprechraten unter 60%.

Aufgrund der Ergebnisse der EV-302-Studie sollte das EV+P-

Regime ein neuer Standard in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Urothelkarzinoms sein, resümierten die Autoren. ◀

Bericht: Dr. Ine Schmale

Quelle: ASCO Genitourinary Cancers Symposium (ASCO GU), 25.-27. Januar 2024

Referenzen

- [1] Hussain MHA et al. BRCAway: A randomized phase 2 trial of abiraterone, olaparib, or abiraterone + olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer bearing homologous recombination-repair mutations (HRRm). ASCO GU 2024, Abstr. #19
- [2] Shore ND et al. Outcomes of men with high-risk biochemically recurrent prostate cancer who suspended enzalutamide monotherapy treatment in the phase 3 EMBARK study. ASCO GU 2024, Abstr. #15
- [3] Bahl A et al. Multi-centre prospective evaluation of cognitive function in patients with

metastatic castrate-resistant prostate cancer treated with abiraterone acetate or enzalutamide: The ACE study. ASCO GU 2024, Abstr. #20

[4] Choueiri TK et al. Overall survival results from the phase 3 KEYNOTE-564 study of adjuvant pembrolizumab versus placebo for the treatment of clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). ASCO GU 2024, Abstr. #LBA359

[5] Bourlon MT et al. Nivolumab plus cabozantinib vs sunitinib for previously untreated advanced renal cell carcinoma (aRCC): Results from 55-month follow-up of the CheckMate 9ER trial. ASCO GU 2024, Abstr. #362

[6] Tannir NM et al. Nivolumab plus ipilimumab vs sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC): Long-term follow-up data from the phase 3 CheckMate 214 trial. ASCO GU 2024, Abstr. #363

[7] Powles T et al. Belzutifan versus everolimus in participants with previously treated advanced renal cell carcinoma (RCC): Patient-reported outcomes in the phase 3 LITESPARK-005 study. ASCO GU 2024, Abstr. #361

[8] Van der Heijden MS et al. Enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab versus chemotherapy in previously untreated locally advanced metastatic urothelial carcinoma: Subgroup analyses results from EV-302, a phase 3 global study. ASCO GU 2024, Abstr. #LBA530

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

andrologen.info + urologen-infoportal informieren seit 20 Jahren umfassend über aktuelle Themen der klinischen und wissenschaftlichen Forschung auf dem Gebiet der Andrologie, Urologie und Uro-Onkologie.

Referate relevanter Publikationen aus internationalen Fachzeitschriften sind der zentrale Bestandteil unserer Berichterstattung. Sie erscheinen als monatlicher Newsletter.

andro.topics-Newsletter informiert über Themen aus der Andrologie: Hormonstörungen, Testosteronmangel, Hypogonadismus, Testosterontherapie, Aging Male, Erektile Dysfunktion, Ejaculatio praecox, Infertilität.

Uro-Onkologie-Newsletter informiert über neue Erkenntnisse und Therapien bei Prostatakarzinom, Nierenkrebs, Blasenkarzinom, Hodenkrebs.



Blieben Sie auf dem aktuellen Stand der Forschung und registrieren Sie sich für den **kostenlosen Newsletter** unter:

info@urologen-infoportal.de

pro anima medizin medien OHG • Amselstr. 18 • 45472 Mülheim a.d. Ruhr • Tel.: 0208 3056-166 • info@pro-anima.de

Symptomatische Benefits einer Testosteronsubstitution bei diversen Patienten-Subgruppen

Unter einer Testosteron-Substitutionstherapie (TRT) kann sich bei unter 40-jährigen hypogonadalen Männern eine eingeschränkte Sexualfunktion verbessern. Allerdings ist nicht klar, inwieweit sich sexuelle Funktionsstörungen bei älteren wie auch fettleibigen Männern mit Testosteron verringern lassen, obwohl Testosteron in erster Linie einer solchen Patientenpopulation verschrieben wird. Es wurde davon ausgegangen, dass sich die symptomatischen Benefits einer TRT aufgrund von Subgruppen-Charakteristika wie Alter, Baseline-Testosteronkonzentration, BMI, Raucherstatus und dem Vorliegen von Diabetes unterscheiden könnten.

• Bei älteren Männern (≥ 40 Jahre) mit einem Serum-Testosteron von < 12 nmol/l zu Baseline, kann eine kurz bis mittelfristige Testosteron-Therapie unabhängig von Alter, Adipositas oder dem Grad des Testosteronmangels zu klinisch bedeutsamen Behandlungserfolgen bei milder erektiler Dysfunktion führen.

• Allerdings kann der unter Testosteronbehandlung erreichte absolute Grad der Sexualfunktion bei adipösen älteren Männern verringert sein.

• Die aktuelle Analyse kann Klinikern dazu verhelfen, Männer zu erkennen, die höchstwahrscheinlich von einer Testosteronbehandlung profitieren können.

In einem systematischen Review mit Metaanalyse wurden Besonderheiten in Verbindung mit dem symptomatischen Benefit einer Testosteronbehandlung versus Placebo bei Männern mit einer Serum-Gesamttestosteronkonzentration < 12 nmol/l in Relation zum Alter der Patienten, Adipositas oder dem Grad des Testosteronmangels bewertet. Von einigen Studien konnten anonymisierte Daten einzelner Teilnehmer erhalten werden. Aktuell wurden sekundäre Ergebnisse der Sexualfunktion, der Lebensqualität (QoL) und psychologische Ergebnisse nach 12 Monaten berichtet.

Sexualfunktion

Zur Bewertung der Sexualfunktion unter der Testosteronbehandlung diente zumeist der IIEF-15-Fragebogen. Aus fünf Studien wurden individuelle Daten von 1.412 Männern analysiert. Dabei war der mittlere Unterschied des IIEF-15-Gesamtscores mit TRT versus Placebo am größten. Hohe Differenzen ergaben sich auch bei den Subscores für die erektile Funktion die Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr. Geringere Unterschiede resultierten bei den Subscores für die orgasmische Funktion, das sexuelle Verlangen und die allgemeinen Zufriedenheit.

Die Befunde zeigten keine signifikante Abhängigkeit vom Alter, vom Gesamt- und freien Testosteron zu Baseline, vom Diabetes-Status oder vom BMI. Der Raucher-Status war für 481 (26,6%) der 1.810 Teilnehmer mit individuellen Daten bekannt. Mit Testosteron verbesserte sich der IIEF-15-Score bei

Nichtrauchern deutlich ($p < 0,0001$), aber nicht bei Rauchern.

Signifikante Schwellenwerte des IIEF-15-Scores unter der TRT wurden bei Teilnehmern der Altersstufen von 52,0 Jahren, 70,0 Jahren, 72,0 Jahren und 72,8 Jahren ermittelt. Zusammenfassend ließ sich erkennen, dass Männer mit $\geq 70,0$ Jahren nach der Behandlung eine geringere Sexualfunktion hatten als diejenigen mit $\leq 70,0$ Jahren. Die Zunahme des IIEF-15-Scores unter der Testosteronbehandlung war nicht vom Alter abhängig. Allerdings hatten ältere Männer mit einem niedrigeren IIEF-15-Score zu Baseline auch nach der Behandlung niedrigere mittlere IIEF-15-Scores.

Die Zunahme des IIEF-15-Scores unter der Testosteronbehandlung hing nicht vom Testosteronspiegel zu Baseline ab. Andererseits war der IIEF-15-Score nach der Behandlung bei Männern geringer, deren Gesamttestosteron-Konzentration zu Baseline $< 9,8$ nmol/l war.

Zunahmen des IIEF-15-Scores unter der Testosteronbehandlung waren nicht vom BMI abhängig. Allerdings hatten Männer mit einem BMI oberhalb eines Schwellenwerts von $30,6$ kg/m² nach der Behandlung den geringsten mittleren Anstieg des IIEF-15-Scores.

Testosteroneffekte auf die Lebensqualität

Mit dem AMS-Fragebogen wurden für gewöhnlich die Testosteroneffekte auf die Lebensqualität erfasst. Mittels einstufiger Analyse der Daten individueller Teilnehmer wurde gezeigt, dass die QoL unter Testosteronbehandlung besser war als

mit Placebo. Das betraf auch alle AMS-Subscores der QoL. Die Unterschiede zwischen den Teilnehmern in der Testosteron- und der Placebogruppe waren nicht signifikant mit dem Alter, dem Gesamt- und freiem Testosteron zu Baseline oder dem BMI assoziiert. Bei Tabakrauchern und bei Männern mit Diabetes wurden unter der Testosteronbehandlung keine signifikanten Verbesserungen des AMS-Scores registriert. In fünf Studien mit insgesamt 539 Teilnehmern waren die Fragebögen (SF-36 oder die 12-Punkte Kurzform [SF-12]) zur Untersuchung der Testosteroneffekte auf die gesundheitsbezogene QoL angewendet worden. Dabei ergab die Datenanalyse individueller Teilnehmer signifikante Verbesserungen bei drei der zehn SF-36- oder SF-12-Subscores unter der Testosteronbehandlung vs. Placebo, explizit die soziale Funktion, die Rollenbegrenzung aufgrund emotionaler Probleme und der Gesamtscore für psychische Gesundheit. Eine Analyse von Daten einzelner Teilnehmer anhand des Beck Depression Inventory (BDI) ergab im Vergleich mit Placebo keinen signifikanten Testosteroneffekt auf psychologische Symptome. Zwischen den Testosteron-Effekten auf dem BDI bestanden auch keine Assoziationen mit Alter, Gesamttestosteron zu Baseline, freiem Testosteron, Raucherstatus oder Diabetes. Red. ◀

Hudson J, Cruickshank M, Quinton R, et al. 2023. Symptomatic benefits of testosterone treatment in patient subgroups: a systematic review, individual participant data meta-analysis, and aggregate data meta-analysis. *Lancet Healthy Longev* 4:e561–e572.

AUS ALLTAG WIRD FREIHEIT

Mit 4 – 5 Injektionen im Jahr*

NEBIDO[®]
Testosteronundecanoat

NEUGIERIG AUF UNSER ANGEBOT?



Besuchen Sie unsere Website

Komfort für Ihre Patienten –
Höchste Therapiekontrolle für Sie

Erhalten Sie Zugang zu Services, medizinisch-wissenschaftlichen Informationen und Fortbildungsangeboten rund um das Thema Hypogonadismus



Nebido® 1000 mg Injektionslösung, Verschreibungspflichtig. Wirkstoff: Testosteronundecanoat. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: 1 Ampulle bzw. 1 Durchstechflasche enthält: 1000 mg Testosteronundecanoat in 4 ml Injektionslösung, entsprechend 631,5 mg Testosteron. **Sonstige Bestandteile:** Benzylbenzoat, raffiniertes Rizinusöl. **Anwendungsgebiete:** Testosteronersatztherapie bei männlichem Hypogonadismus, wenn der Testosteronmangel klinisch und labormedizinisch bestätigt wurde. **Gegenanzeigen:** Androgenabhängiges Karzinom der Prostata oder der männlichen Brustdrüse, frühere oder bestehende Lebertumore, Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Die Anwendung bei Frauen ist kontraindiziert. **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:** Nebido ist bei Kindern und Jugendlichen nicht indiziert. Vor Behandlungsbeginn ärztl. Untersuchung zum Ausschluss eines vorbestehenden Prostatakarzinoms. Während der Beh. mindestens 1x jährl. Kontrolluntersuchung der Prostata (digitale rektale Untersuchung, PSA-Serumspiegel) und der Brust. Ältere Pat. u. Risikopat. mindestens 2x jährl. Kontrolluntersuchung. Nationale Richtlinien zur Überwachung d. Sicherheit unter Testosteronersatztherapie berücksichtigen. Testosteron-Serumspiegel vor Beginn und während der Therapie regelmäßig bestimmen. Der Arzt sollte die Dosis auf den einzelnen Patienten individuell anpassen, um die Aufrechterhaltung eugonadaler Testosteron-Serumspiegel sicherzustellen. Folgende Laborparameter regelmäßig überprüfen: Hämoglobin, Hämatokrit, Leberfunktionstests und Lipidprofil. Androgene können die Entwicklung eines subklinischen Prostatakrebses und einer benignen Prostatahyperplasie beschleunigen. Mit Vorsicht anwenden bei Krebspatienten, bei denen aufgrund von Knochenmetastasen ein Risiko für eine Hyperkalzämie besteht, regelmäßig Serum-Kalziumspiegel kontrollieren. Es wurden Fälle von benignen und malignen Lebertumoren bei Anwendern von hormonalen Substanzen, z. B. androgenen Verbindungen, berichtet. Bei schweren Oberbauchbeschwerden, Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden. Bei Pat. mit schwerer Herz-, Leber- oder Niereninsuffizienz oder einer ischämischen Herzerkrankung kann die Therapie mit Testosteron ernsthafte Komplikationen verursachen (Ödeme, mit oder ohne kongestive Herzinsuffizienz). In diesem Fall Therapie sofort abbrechen. Bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion Testosteronersatztherapie nur mit Vorsicht. Testosteron kann einen Anstieg des Blutdrucks bewirken, Nebido sollte daher bei Männern mit arterieller Hypertonie mit Vorsicht angewandt werden. Die für Pat. mit erworbenen oder angeborenen Blutgerinnungsstörungen geltenden Einschränkungen bei der Anwendung intramuskulärer Injektionen stets einhalten. Vorsicht bei Pat. mit Thrombophilie oder Risikofaktoren für venöse Thromboembolien, Fälle von Thrombosen, auch unter Antikoagulation wurden berichtet. Bei Pat. mit Epilepsie oder Migräne nur mit Vorsicht anwenden, da sich diese Erkrankungen verschlimmern können. Bei androgenbehandelten Pat., die nach der Testosteronersatztherapie normale Testosteron-Plasmaspiegel erreichen, kann es zu einer verbesserten Insulinempfindlichkeit kommen. Reizbarkeit, Nervosität, Gewichtszunahme, lang anhaltende o. häufige Erektionen können auf eine übermäßige Androgenexposition hinweisen u. erfordern eine Dosisanpassg., bei Symptompersistenz Therapieabbruch. Eine vorbestehende Schlafapnoe kann sich verstärken. Testosteronmissbrauch birgt ernsthafte Gesundheitsrisiken. Exakt intramuskulär und sehr langsam über zwei Minuten tief in den Gesäßmuskel injizieren! Eine pulmonale Mikroembolie mit ölgigen Lösungen kann in seltenen Fällen zu Symptomen wie Husten, Dyspnoe, Unwohlsein, Hyperhidrosis, thorakale Schmerzen, Schwindel, Parästhesie oder Synkope führen. Diese Reaktionen können während od. unmittelbar nach der Injektion auftreten und sind reversibel. Der Pat. muss deshalb während u. unmittelbar nach jeder Injektion beobachtet werden, damit eine rechtzeitige Erkennung von Anzeichen und Symptomen einer ölgigen pulmonalen Mikroembolie möglich ist. Die Behandlung erfolgt gewöhnlich mit unterstützenden Maßnahmen, z. B. durch zusätzliche Sauerstoffgabe. Es wurden Verdachtsfälle von anaphylaktischen Reaktionen im Anschluss an eine Nebido-Injektion berichtet. **Auswirk. b. Fehlgebrauch zu Dopingzwecken:** Bei Dopingkontrollen: positive Ergebnisse mögl.; nicht geeignet bei gesunden Personen z. Förderg., d. Muskelentwickl. od. körperlichen Leistungsfähigk.; gesundheitliche Folgen b. Anw. als Dopingmittel nicht absehbar; schwerwieg. Gesundheitsgefährd., nicht auszuschließen. **Nebenwirkungen:** Unerwünschte Wirkungen, die bei Anwendung von Androgenen auftreten können, siehe auch „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“. **Häufig:** Polyzythämie, Anstieg des Hämatokrit, Anstieg der Erythrozyten, Anstieg des Hämoglobins, Gewichtszunahme, Hitzewallung, Akne, Anstieg des prostataspezifischen Antigens, abnormaler Untersuchungsbefund der Prostata, benignes Prostatahyperplasie, verschiedene Arten von Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen, Beschwerden, Pruritus, Rötung, Hämatome, Reizung, Reaktion). **Gelegentlich:** Überempfindlichkeitsreaktionen, Appetitzunahme, Anstieg des Glykohämoglobins, Hypercholesterinämie, Anstieg der Triglyceride und des Cholesterins im Blut, Depression, emotionale Störung, Schlaflosigkeit, Ruhelosigkeit, Aggression, Reizbarkeit, Kopfschmerzen, Migräne, Tremor, kardiovaskuläre Störung, Hypertonie, Schwindel, Bronchitis, Sinusitis, Husten, Dyspnoe, Schnarchen, Dysphonie, Diarrhoe, Übelkeit, anormale Leberfunktionstests, Anstieg der Glutamatoxalacetattransaminase, Alopezie, Erythem, Hautausschlag einschl. papulöser Hautausschlag, Pruritus, trockene Haut, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelstörungen (Muskelkrampf, Muskelzerrung, Muskelschmerzen), Steifigkeit in der Skelettmuskulatur, Anstieg der Kreatinphosphokinase im Blut, Abnahme des Harnflusses, Harnverhaltung, Harnwegsdrüse, Nykturie, Dysurie, intraepitheliale Neoplasie der Prostata, Verhärtung der Prostata, Prostatitis, Prostata-Störungen, Libidoveränderungen, Hodenschmerzen, Verhärtung der Brust, Brustschmerz, Gynäkomastie, Anstieg des Estradiols, Anstieg des Testosterons, Müdigkeit, Asthenie, Hyperhidrosis. **Selten:** Pulmonale Öl- und Mikroembolie. Zusätzliche Nebenwirkungen während d. Behandlung mit testosteronhaltigen Präparaten: Nervosität, Feindseligkeit, Schlafapnoe, versch. Hautreaktionen einschl. Seborrhoe, verstärkter Haarwuchs, erhöhte Erektionshäufigkeit und sehr selten Gelbsucht. Eine hoch dosierte Anwendung von Testosteronpräparaten bewirkt eine reversible Unterbrechung od. Verminderung der Spermatogenese mit Abnahme der Hodengröße. Testosteronersatztherapie bei Hypogonadismus kann in seltenen Fällen schmerzhaftes Dauererektionen (Priapismus) verursachen, in hohen Dosen od. Langzeittherapie gelegentlich Wasserretention u. Ödeme. **Packungsbeilage beachten.**

* Corona G et al. Expert Opin Pharmacother 2014;15(13):1903-1926

Hypogonadale Männer mit metabolischem Syndrom Effekte einer Ernährung mit wenig Kohlenhydraten auf die erektile Funktion und den Serum-Testosteronspiegel

- Eine Ernährung mit niedrigem Kohlenhydrat-Anteil kann zur Abnahme des Körpergewichts, des systolischen Blutdrucks und anthropometrischen Messgrößen wie insbesondere dem Bauchumfang beitragen.

- Our study demonstrated that a low-carbohydrate diet could reduce weight, systolic blood pressure and anthropometric measurements, especially abdominal circumference.

- Als Schwachstelle der Studie wird in erster Linie die Weigerung verschiedener geeigneter Patienten angeführt, sich an der einseitigen Veränderung ihrer Ernährungsgewohnheiten zu beteiligen.

Das metabolische Syndrom wurde als Risikofaktor für verschiedene Krankheiten erkannt. Zudem ist die Beziehung zwischen metabolischem Syndrom und Hypogonadismus gut belegt. In der aktuellen Pilotstudie sollte ermittelt werden, ob eine Ernährung mit niedrigem Kohlenhydrat-Anteil bei hypogonadalen Männern mit metabolischem Syndrom das Gesamttestosteron im Serum erhöhen und die erektile Funktion verbessern kann.

In der randomisierten klinischen Open-label-Studie sollte bei hypogonadalen Männern mit metabolischem Syndrom eine Ernährung mit geringem Kohlenhydrat-Anteil und eine ausgewogene Nährstoffzufuhr (Kontrollen) über drei Monate verglichen werden. Gemessen wurden anthropometrische Parameter wie auch der Gesamttestosteronspiegel und Symptome eines Hypogonadismus. Zur Anwendung kamen der Androgen Deficiency in Aging Males (ADAM)- und der Aging Males' Symptoms (AMS)-Score sowie für die Sexualfunktion der 5-Punkte International Index of Erectile Funktion (IIEF-5)-Score.

Teilnehmer-Charakteristika

Achtzehn Teilnehmer absolvierten die Studie. Von ihnen waren 12 in die Niedrig-Kohlenhydrat-Gruppe (NKG) und 6 in die Kontrollgruppe randomisiert worden. Das mittlere Alter betrug 57 bzw. 59,8 Jahre. Die Gruppen waren bezüglich wesentlicher demographischer Daten weitgehend homogen. Sowohl Hypertonie als auch Diabetes waren anteilmäßig mit 57% vertreten; ohne signifikantem Unterschied zwischen den Gruppen (Hypertonie: Kontrollen 43% vs. NKG 64%, $p=0,35$; Diabetes: Kontrollen 86% vs. NKG 43%, $p=0,06$). Der Anteil Raucher unter den Teilnehmern (19%) unterschied sich zwischen beiden Gruppen nicht signifikant (Kontrollen 29% vs. NKG 14%, $p=0,43$). Eine Erektile Dysfunktion (ED) gaben 62%, der Teil-

nehmer an (Kontrollen 86% vs. NKG 50%, $p=0,11$).

Effekt auf die erektile Funktion

Die erektile Funktion stieg in der Niedrig-Kohlenhydrat-Gruppe gemäß IIEF-5-Fragebogen im Mittel um 2,4 Punkte (von 15,5 auf 17,9) an. Dies reichte für die Hochstufung aus der eher Mild-bis-moderat-Kategorie in die Mild-Kategorie ($p < 0,01$). Die mittlere Erhöhung um 2,2 Punkte (von 12 auf 14,2) war in der Kontrollgruppe für eine Höherstufung aus der Mild-bis-moderat-Kategorie nicht ausreichend ($p=0,3$).

Hypogonadismus Symptome

Symptome, die auf einen Hypogonadismus hindeuten, verbesserten sich in der Niedrig-Kohlenhydrat-Gruppe signifikant: AMS-Score ($p < 0,01$) und ADAM-Score ($p < 0,01$). Der AMS-Score nahm in der Niedrig-Kohlenhydrat-Gruppe im Mittel um 11 Punkte ab. Das veränderte die Symptom-Kategorie von moderat zu mild. Nach dem ADAM-Fragebogen verringerte sich der Anteil Männer mit Symptomen eines Hypogonadismus in der Niedrig-Kohlenhydrat-Gruppe von 78,6% auf 21,4. In der Kontrollgruppe war es eine Verringerung von 100% auf 85,7%. Zu Beginn der Studie waren alle Männer hypogonadal (Gesamttestosteronspiegel < 300 ng/dl). Zum Ende der Studie war der Anteil eugonadaler Männer (Gesamttestosteron ≥ 300 ng/dl) in der Niedrig-Kohlenhydrat-Gruppe dreifach höher ($p=0,05$).

Blutdruckergebnisse

Die Blutdruckspiegel wurden getrennt als systolisch und diastolisch berücksichtigt. Der systolische Blutdruck war in der Niedrig-Kohlenhydrat-Gruppe signifikant erniedrigt, aber nicht in der Kontrollgruppe (-9,07 mmHg vs. -2,57 mmHg, $p=0,002$). Beim diastolischen Blutdruck wurden dagegen keine Unterschiede registriert (-3,64 mmHg vs. +3,85 mmHg, $p=0,12$).

Anstieg der Testosteronspiegel

Die Zunahme des Gesamttestosterons war in der Niedrig-Kohlenhydrat-Gruppe größer als in der Kontrollgruppe (+81,6 ng/dl vs. +9,5 ng/dl; $p=0,08$). Auch das berechnete freie Testosteron stieg in der Niedrig-Kohlenhydrat-Gruppe im Mittel um 2 ng/dl an ($p=0,007$). In der Kontrollgruppe stieg der berechnete freie Testosteronspiegel bei einer mittleren Zunahme von 0,45 ng/dl nicht signifikant an.

Anthropometrische Daten

In beiden Gruppen kam es zu einer signifikanten Reduktion des Körpergewichts (Kontrollen von 98,3 auf 97,3 kg; $p=0,04$ – NKG von 96,5 auf 91,9; $p=0,002$). Der Bauchumfang war in der NKG von 112,2 auf 106,3 cm zurückgegangen. Bei den Kontrollen war es von 113,3 auf 110,5 cm.

Red. ◀

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

Glykämische Variabilität bei hypogonadalen Männern mit Diabetes unter Testosteronausgleich

Einige Studien belegen, dass Männer mit Typ-2-Diabetes (T2DM), die sich einer Testosteronersatztherapie (TRT) unterziehen, direkte positive Effekte einer TRT auf den Glukosemetabolismus und die glykämische Kontrolle haben. Es fehlen aber Daten über die Wirkung einer TRT auf die glykämische Variabilität. Für deren Überwachung stehen seit einigen Jahren neue Mess-Systeme zur kontinuierlichen Glukosemessung (CGM; Continuous Glucose Monitoring) zur Verfügung. Diesbezüglich sollten in einer Pilot-Studie die Ergebnisse einer CGM bei Männern mit T2DM vor und nach einer Testosteron-Ausgleichstherapie (TRT) beurteilt werden.

In die Beobachtungsstudie wurden Männer mit T2DM aufgenommen, die mit Ernährungstherapie und Metformin behandelt werden, und die auf-

grund eines bestätigten Hypogonadismus und erektiler Dysfunktion (ED) eine TRT erhalten sollten. Alle Probanden starteten mit der ersten CGM-Datenerfassung bei der ersten Konsultation. Eine Woche später wurde das CGM-System abgenommen und mit der TRT begonnen. Zwei weitere CGM-Datenerfassungen folgten in Woche 4 und Woche 12 des Interventionszeitraums. Das CGM-System wurde nach jeder Konsultation etwa 144 Stunden getragen.

Sieben von acht rekrutierten Männern hatten vollständige CGM-Daten, die in den endgültigen Analysen berücksichtigt wurden. Die Probanden waren zwischen 60 und 65 Jahre alt und übergewichtig/adipös (mittlerer BMI $29,9 \pm 2,4$ kg/m²). Alle Patienten hatten eine ED, mit einem Wert von $10,0 \pm 3,3$ auf der Fünf-Punkte-Skala des IIEF-5. Nach drei Monaten der TRT betrug der Score $11,7 \pm 4,6$ ($p=0,6$).

Nach der ersten Woche mit CGM ohne TRT wurde kontinuierlich mit täglichem Auftragen eines Testosteron-Gels behandelt. Bei der Basisblutuntersuchung wurde ein Gesamttestosteron-Spiegel von $2,1 \pm 0,4$ ng/ml gemessen. Die mittleren T-Spiegel in der Woche 4 und in der Woche 12 betragen $4,6 \pm 3,0$ bzw. $3,9 \pm 4,7$ ng/ml. Bei keinem der Teilnehmer kam es zur Erythrozytose, zur Veränderung des Blutbildes oder zum pathologischen PSA-Anstieg.

Während des Interventionszeitraums wurden unter der Testosteronersatztherapie keine signifikanten Veränderungen der glykämischen Variabilität aufgezeichnet. Das bestätigt die glykometabolische Sicherheit einer TRT.

Red. ◀

Defeudis G, Maddaloni E, Rossini G, et al. 2022. Glycemic variability in subjects with diabetes and hypogonadism during testosterone replacement treatment: A pilot study. *J Clin Med* 11, 5333.

• Die Pilot-Studie bewertete die Auswirkung einer TRT auf tägliche CGM-Messwerte bei Patienten mit T2DM und Hypogonadismus.

• Während der 12-wöchigen TRT wurde bei den standardisierten glykämischen Zielen kein wesentlicher Unterschied festgestellt, was die glykometabolische Sicherheit der TRT bestätigt.

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 Zugor
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@urologen-infoportal.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

ERLEADA® IM mHSPC – DIE LOGISCHE

KONSEQUENZ

FÜR EINE OPTION MEHR*



BEKÄMPFE DAS BIEST!

ERLEADA® ist u.a. indiziert zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT).

* Da ERLEADA® im mCRPC keine Zulassung besitzt, sind bei Einsatz von ERLEADA® im mHSPC und Fortschreiten der Erkrankung zum mCRPC und daraus resultierender Therapieumstellung weiterhin alle für das mCRPC zugelassenen Therapieoptionen theoretisch einsetzbar.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Daher ist es wichtig, jeden Verdacht auf Nebenwirkungen in Verbindung mit diesem Arzneimittel zu melden.

ERLEADA® 240 mg Filmtabletten. Wirkstoff: Apalutamid. **Zusammensetzung:** Jede Filmtabl. enth. 240 mg Apalutamid. Sonst. Bestand.: Tabl.kern: Hochdisp. Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Hypromelloseacetatsuccinat, Magnesiumstearat, mikrokrist. Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet. Filmüberzug: Glycerolmonocaprylocaprat (Ph.Eur.) (Typ I), Eisen(II,III)-oxid (E172), Poly(vinylalkohol), Talkum u. Titandioxid (E171), Macrogol-Poly(vinylalkohol)-Pflropfcopolymer. **Anw.ggeb.:** Bhdlg. erwachs. Männer m. nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nm-CRPC), d. e. hohes Risiko f. d. Entwickl. v. Metastasen aufweisen, Bhdlg. erwachs. Männer m. metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) i. Komb. m. ADT (Androgendeprivationstherapie). **Gegenanz.:** Überempf. gg. d. Wirkst. od. e. d. sonst. Bestand.; Schwangersch. od. Frauen, d. schwang. werden könnten, Stillzeit. **Nebenwirk.:** Vermind. Appetit, Hitzewallung, Hypertonie, Diarrhö, Hautausschl., Fraktur, Arthralg., Ermüdung, Gewichtsverlust, Sturz, Hypothyreose, Hypercholesterin., Hypertriglyzerid., Dysgeusie, ischäm. Herz-erkr., ischäm. zerebrovask. Erkr., Pruritus, Alopezie, Muskelspasm., Krampfanf., QT-Zeitverläng., Stevens-Johnson-Syindr./tox. epiderm. Nekrolyse, Arzneimittelw. m. Eosinophilie u. system. Symp. **Warnhinw.:** Arzneim. f. Kdr. unzugängl. aufbew. **Verschreibungspflichtig. Pharmazeut. Unternehmer:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien. **Örtl. Vertreter für Deutschland:** Janssen-Cilag GmbH, Johnson & Johnson Platz 1, D-41470 Neuss. **Stand d. Inform.:** 08/23. CP-412407