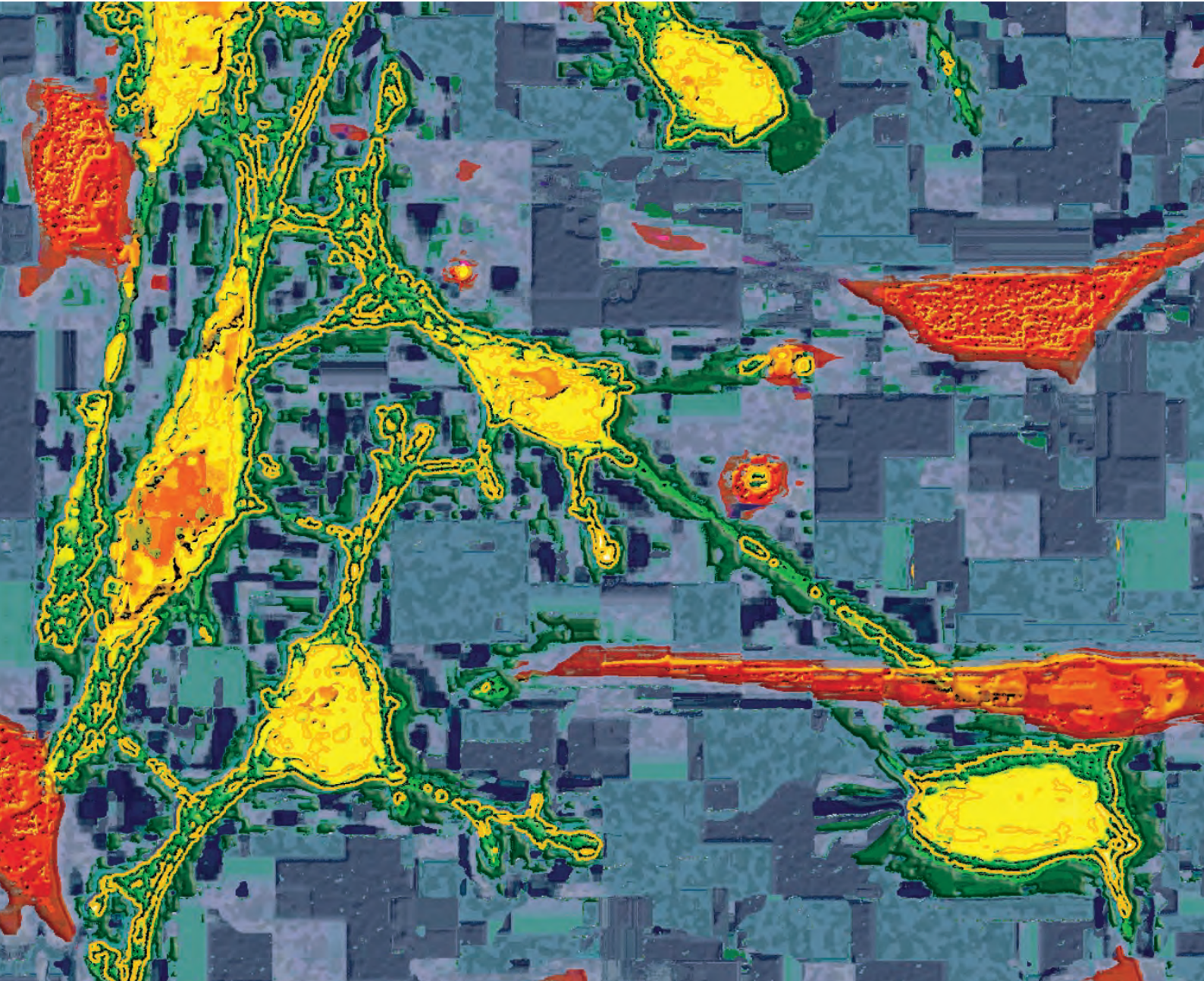


urologen.info

Ausgabe 3 • Juni 2024 • 22. Jahrgang

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



Uro-Onkologie

Therapie mit einem
Immuncheckpoint-Inhibitor
in der realen klinischen Praxis

Andrologie

Testosterontherapie
bei klassischem und
funktionellem
Hypogonadismus

ASCO 2024

Urologische Tumoren:
Therapieoptimierung
von Blase bis Prostata

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, regelmäßige 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 Dosisanpassung, 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 öligen 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 öligen 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. Fördern. d. Muskelentwickl. od. körperlichen Leistungsfähig.; 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 Leberfunktionswerte, 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, Harnwegsstörung, 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 schmerzhafte Dauererektionen (Priapismus) verursachen, in hohen Dosen od. Langzeittherapie gelegentlich Wasserretention u. Ödeme. **Packungsbeilage beachten.**

Stand der Information: 11/2022 Grünenthal GmbH • 52099 Aachen • Deutschland

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

GRÜNENTHAL

M-NEB-DE-06-23-0007

URO-ONKOLOGIE

76-81

Prostatakarzinom

mHSPC: Niedrigeres Testosteron und Entwicklung von Kastrationsresistenz

Intensivierte Androgendeprivationstherapie im hormonsensitiven Stadium

PCa-Mortalität bei älteren Männern nach Beendigung des Screenings

mHSPC: Vergleich Apalutamid versus Placebo bei Gesamtüberleben

82-87

Nierenzellkarzinom

CLEAR-Studie: Subgruppenanalysen der Effektivität hinsichtlich der Tumorgroße

Sind Metastasen eines Nierenzellkarzinoms immunologisch „kälter“ als der Primärtumor?

microRNA-155-3p-Spiegel und das Ansprechen auf Erstlinienimmuntherapie

Onkopedia-Leitlinie: Nierenzellkarzinom (Hypernephrom)

Geschlechtsspezifische Unterschiede beim Nierenzellkarzinom

88-89

Urothelkarzinom

Ergebnisse der Real-World US PATRIOT-II-Studie mit Avelumab als Erhaltungstherapie

Effektivität der Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor in der realen klinischen Praxis

Kongressbericht vom ASCO 2024

90-93

Urothelkarzinom: Vielversprechende Ergebnisse mit Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten

Nierenzellkarzinom: Langzeitergebnisse für ICI plus TKI

PCa: Metformin bringt keine Reduktion des Progressionsrisikos

PCa: Kombinationen mit Abirateron/Prednison

MEDIZINRECHT

94-95

Patientenrechte: Formelle Aufklärungsaspekte – Part I

UROLOGIE

96-101

Erfahrungsbericht: Roboterassistierte Eingriffe bei älteren Patienten

Oxidativer Stress bei Nierensteinbildnern

Harnableitung bei Prostatafistel vs. lokalisiertem Strahlenschaden nach PCa-Strahlentherapie

Risikofaktoren und Häufigkeit für Harninkontinenz nach Operation eines Oberschenkelhalsbruchs

OAB „trocken“: Hochdosiertes Vitamin-D vs. Solifenacin oder Standard-Urotherapie

Aspirin vor der perkutanen Nephrolithotomie?

BMI und BPH korrelieren mit der Diversität des Harnmikrobioms und LUTS-Symptomen

ANDROLOGIE

102-105

Opioid-induzierter Androgenmangel: Blutdruckverhalten unter Testosterontherapie

Testosterontherapie bei Männern mit klassischem versus funktionellem Hypogonadismus: Ergebnisse einer kontrollierten 9-jährigen, Real-World-Registerstudie.

Funktioneller Hypogonadismus: Betroffene Männer erkennen und erfolgreich behandeln

Prostatasicherheit unter Testosteronsubstitution bei hypogonadalen Männern

PHARMAFORUM / Meldungen / Berichte

106-107

PSMA-Radioligandentherapie: Sichere Behandlungserfolge mit Lutetium

Prostatakarzinom: Therapien beim biochemischen Rezidiv

Impressum

Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)

Niedrigeres Baseline-Testosteron führt bei metastasiertem Prostatakrebs eher zur Entwicklung von Kastrationsresistenz

• Bei Patienten mit metastasiertem Prostatakrebs steht ein niedriger Testosteronspiegel vor der Behandlung ohne Upfront-Kombinationstherapie mit einer kürzeren Zeit bis zur Entwicklung von Kastrationsresistenz und einem verkürzten Überleben in Verbindung.

• PCa-Patienten mit niedrigem Baseline-Testosteron sollten animiert werden, eine Kombinationstherapie zu wählen, um die Progression zu verzögern.

Auch wenn Patienten mit mHSPC heute neben der alleinigen Androgendeprivationstherapie (ADT) die Kombinationstherapie parallel zur Verfügung steht, ist der Einfluss des Testosteronspiegels vor Beginn einer alleinigen ADT oder der Upfront-Kombinationstherapie auf das Behandlungsergebnis nicht geklärt. Deren Effekt auf die Zeit bis zur Kastrationsresistenz sollte in einer Kohorte Patienten mit mHSPC untersucht werden.

In die retrospektive Studie wurden 258 mHSPC-Patienten aufgenommen, die mit einer ADT behandelt worden waren. Nach ihrem Baseline-Testosteron wurden sie gemäß dem Cutoff-Spiegel von 12 nmol/l in eine Hoch- und eine Tiefgruppe eingeteilt. Primärer Endpunkt war die Zeit bis zur Kastrationsresistenz. Sekundärergebnisse umfassten Überlebensmerkmale. Der Effekt der Upfront-Kombinationstherapie und das Metastasenvolumen wurden in Subgruppenanalysen beleuchtet.

Patientenkollektiv

Aus fünf Datenbasen erfüllten insgesamt 258 mHSPC-Patienten mit dokumentiertem Serumtestosteron-Spiegel vor der Behandlung die Einschlusskriterien. Das mediane Follow-up betrug 31 Monate (IQR: 14,8 – 53). Der mediane PSA-Spiegel vor Beginn mit der ADT betrug 161 ng/ml (IQR: 49,9 – 478,0).

Die International Society of Urological Pathology (ISUP)-Grade waren 1-3, 4 und 5 in 8,7%, 27,7% bzw. 63,6%. In der Niedrig- und Hoch-Testosteron-Gruppe waren 87 bzw. 171 Patienten. 178 Patienten (69,0%) erhielten eine Upfront-Kombinationstherapie mit entweder Chemotherapie oder Androgenrezeptor-Signalinhibitoren. Bei der Diagnosestellung lag bei 149 Patienten (57,8%) eine hochvolumige Metastasenlast vor. Von ihnen erhielten 89,9% eine Upfront-Kombinationstherapie. Bei Patienten mit niedrigem Metastasenvolumen waren es dagegen nur 40,4%.

Zeit bis zur Kastrationsresistenz

Zum Zeitpunkt des Daten-Cutoff, hatten 115 Patienten (45,8%) CRPC entwickelt. Unter den Männern, die CRPC entwickelt hatten, waren 43 bzw. 72 aus der Niedrig- und Hoch-Testosteron-Gruppe. Bei Patienten ohne Kombinationstherapie war nied-

riges Testosteron im Mittel mit einer deutlich kürzeren Zeit bis zum CRPC assoziiert als hohes Testosteron (13,2 vs. 26,3 Monate, $p=0,015$; Abb. A). Dagegen war die Zeit bis zum CRPC bei Erhalt einer Upfront-Kombinationstherapie nicht durch den Baseline-Testosteronspiegel beeinflusst (Abb. B).

Ein niedriger Testosteronspiegel vor der ADT wirkte sich auch negativ auf die Überlebensergebnisse aus. In der Subgruppe ohne Kombinationstherapie, waren sowohl das krebsspezifische als auch das Gesamtüberleben bei niedrigem Baseline-Testosteron verkürzt ($p=0,001$). Mit Upfront-Kombinationstherapie reichte es nicht zu einem statistisch signifikanten Überlebensunterschied. Red. ◀

Wong HMC, Chiu PK-F, Puche-Sanz I, et al. 2024. Lower baseline testosterone level is related to earlier development of castration resistance in metastatic prostate cancer: a multi-center cohort study. Front Oncol 14:1321522.

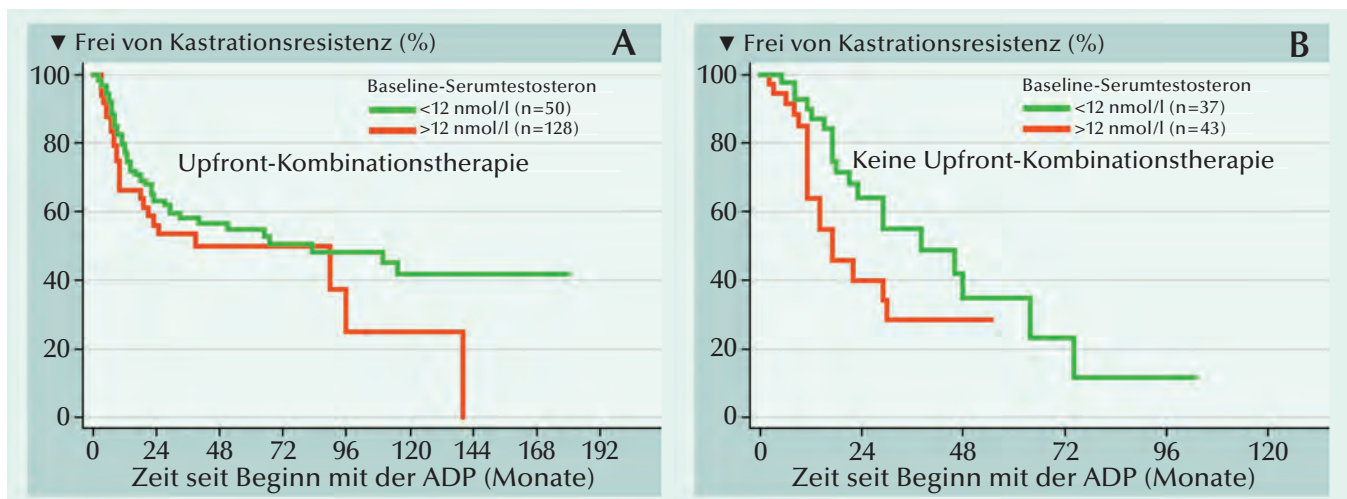


Abb. A, B: Zeitspanne bis zur Entwicklung von Kastrationsresistenz bei nach dem Baseline-Testosteron stratifizierten mHSPC-Patienten (A) mit oder (B) ohne eine Upfront-Kombinationstherapie.

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

Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs (mCRPC) Spontanverlauf des mCRPC in der Ära intensivierter Androgendeprivationstherapie im hormonsensitiven Stadium

• Im mHSPC-Stadium mit ADTi behandelte Patienten, deren Krankheit zum mCRPC fortgeschritten war, wiesen aggressivere Merkmale eines mCRPC auf.

• Diese Patienten hatten ein kürzeres PFS unter der Erstlinienbehandlung des mCRPC, und das OS war nach Beginn der Kastrationsresistenz kürzer als bei denen, die im mHSPC-Stadium keine ADTi erhalten hatten.

• Bei Bestätigung der Ergebnisse ist die Entwicklung neuer lebensverlängernder Therapien mit neuen Wirkmechanismen erforderlich.

Mit intensivierter Androgendeprivationstherapie (ADTi) (d.h. ADT mit Androgenrezeptor-Signalweginhibitor (ARSI) oder Docetaxel) haben sich die Überlebensergebnisse von Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakrebs (mHSPC) wesentlich verbessert. Allerdings ist der Einfluss einer ADTi im mHSPC-Stadium auf das klinische Erscheinungsbild und die Überlebensergebnisse nach Fortschreiten zum mCRPC kaum analysiert worden. In der aktuellen Studie wurden die Krankheitsmerkmale und die Überlebensergebnisse von Patienten mit neuem mCRPC bezüglich der Behandlung mit intensivierter oder nicht-intensivierter ADT (ADTni) im mHSPC-Stadium verglichen.

Die Studienteilnehmer mussten folgende Kriterien erfüllen: Diagnose eines mCRPC, Behandlung mit einer zugelassenen Erstlinientherapie für mCRPC und die im mHSPC-Stadium entweder eine ADTi oder eine ADTni erhalten hatten. Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde vom Beginn der Erstlinientherapie für das mCRPC an bis zu Progression nach Kriterien der Prostate Cancer Working Group oder Tod bemessen. Die Definition des Gesamtüberlebens (OS) reichte vom Beginn der Erstlinientherapie für das mCRPC bis zum Tod oder der Zensurierung beim letzten Follow-up.

Patienten

In den Institutsunterlagen wurden 387 für die Untersuchung geeignete Patienten identifiziert, die zwischen März 2008 und August 2022 im mHSPC-Stadium behandelt worden waren.

Von ihnen hatten 104 eine ADTi erhalten und 283 waren mit einer ADTni behandelt worden. Die Patienten mit Progress zum mCRPC, die zuvor eine ADTi erhalten hatten, waren deutlich jünger (median 67,8 vs. 71,1 Jahre, $p < 0,001$), hatten häufiger Viszeralmetastasen (20,2% vs. 9,9%, $p = 0,007$), hatten einen niedrigeren Baseline-PSA-Spiegel (median 9,3 vs. 24 ng/ml, $p = 0,002$) und hatten eine geringere Hämoglobinkonzentration (median 12,9 vs. 13,4 g/dl, $p = 0,027$).

Überlebensergebnisse

Im mCRPC-Stadium waren ARSI die häufigste Erstlinienbehandlung (53,8% und 85,9% in der ADTi- bzw. in der ADTni-Gruppe), gefolgt von Docetaxel (23,1% bzw. 14,1% in der ADTi- und der ADTni-Gruppe).

Das mediane Follow-up für die gesamte Kohorte erstreckte sich über 53,2 Monate. Im mCRPC-Stadium betrug das mediane PFS unter der 1stli-

ne-Behandlung 4,8 Monate (95% KI: 4,03–5,87 Monate) und 8,4 Monate (7,47–10,30 Monate) bei Patienten, die eine ADTi bzw. ADTni erhalten hatten (Hazard Ratio [HR]: 1,47, (1,15–1,88), $p = 0,002$). Das PFS blieb auch in multivariabler Analyse bei den mit ADTi behandelten Patienten signifikant kürzer als bei denen nur mit ADTni behandelten (HR: 1,46, 1,07–2, $p = 0,017$). Das mediane OS betrug 21,3 Monate (16,7–24,9) und 33,1 Monate (28,1–36,3) für Patienten in der ADTi- bzw. der ADTni-Kohorte (HR: 1,56, 1,16–2,09, $p = 0,003$). In multivariabler Analyse hatten Patienten in der ADTi-Gruppe ein signifikant kürzeres OS als jene in der ADTni-Gruppe (HR: 1,53, 1,06–2,21, $p = 0,022$).

Red. ◀

Gebrael G, Chehade CH, Sayegh N, et al. 2024. Natural course of metastatic castration-resistant prostate cancer in the era of intensified androgen deprivation therapy in the hormone-sensitive setting. Prostate DOI: 10.1002/pros.24696.

• Männer im Alter von 70–74 Jahren, die vorher am PSA-basierten Screening teilnahmen und ohne PCa-Diagnose, hatten bis zum Alter von 85 Jahren ein sehr geringes Risiko an PCa zu sterben.

• Männer mit einem PSA >3,0 ng/ml und keiner vorherigen Biopsie könnten ein fortgesetztes Screening in Betracht ziehen, sofern ihre Lebenserwartung >10 Jahre beträgt.

PCa-Mortalität bei älteren Männern nach Beendigung des Screenings

Gegenwärtig besteht noch Unklarheit über den optimalen Zeitpunkt der Beendigung des Prostatakrebs (PCa)-Screenings bei älteren Männern. Zu der Klärung sollte die Bewertung der PCa-spezifischen Mortalität (PCSM) bei älteren Männern beitragen, die zuvor am PSA-basierten Screening teilgenommen hatten. Die Analyse sollte helfen, diejenigen zu identifizieren, die von fortgesetztem Screening profitieren könnten.

Insgesamt 7.052 Männer wurden in die Studie aufgenommen, die im Screening-Arm der European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer der Sektion Rotterdam teilgenommen hatten. Sie mussten bei ihrer letzten von maximal drei Screening-Terminen ein Alter von 70–74 Jahren gehabt haben, ohne mit PCa diagnostiziert worden zu sein. Von ihnen wurde die kumu-

lative PCSM-Inzidenz im Alter von 85 Jahren bestimmt.

Das mediane Follow-up erstreckte sich über 16 Jahre. Bei allen Männern belief sich die PCSM im Alter von 85 Jahren ohne Berücksichtigung signifikanter Unterschiede bei der Zahl Screens auf 0,54% (95% KI: 0,40–0,70).

Im Alter von 85 J. betrug die kumulative PCSM-Inzidenz 0,11% (0,05–0,27) bei Männern mit einem

PSA <2 ng/ml, 0,85% (0,47–1,5) bei Männern mit einem PSA 2–3 ng/ml und 6,8% (3,1–15) bei Männern mit einem PSA 6,5 ng/ml ohne vorausgegangene benigne Biopsie.

Red. ◀

de Vos II, Remmers S, Hogenhout R, et al. 2024. Prostate cancer mortality among elderly men after discontinuing organised screening: Long-term results from the European randomized study of screening for prostate cancer Rotterdam. Eur Urol 85:74–81

TRAUEN WIR UNS HERAUSZUFORDERN

**LYNPARZA® + ABIRATERON*
FÜR IHRE PATIENTEN MIT mCRPC**¹**

Unabhängig vom Mutationsstatus!¹



Prostatakarzinom

**Die erste Kombinationstherapie aus PARP-Inhibitor und neuer
hormoneller Substanz beim mCRPC**¹**

- Signifikant verlängertes medianes rPFS[#] um > 8 Monate vs. Abirateron + Placebo^{##,2}
- Verlängerung des medianen OS (statistisch nicht signifikant)^{§,3}
- Verträglichkeitsprofil der Kombinationstherapie stimmte mit dem der Einzelsubstanzen überein – Lynparza® und Abirateron^{##} konnten in Standarddosis verabreicht werden²

* Abirateron wird in Kombination mit Prednison/Prednisolon eingesetzt. ** Lynparza® ist zugelassen in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von Erwachsenen mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.¹
[#] Medianes rPFS gem. Prüfarzt:innen unter Lynparza® + Abirateron vs. Abirateron + Placebo: 24,8 Monate vs. 16,6 Monate (HR = 0,66; 95 %-KI [0,54–0,81], p < 0,001); ^{##} In beiden Behandlungsarmen der PRoPEL-Studie erhielten die Teilnehmenden zusätzlich Prednison/Prednisolon (5 mg 2x täglich, entsprechend einer 10-mg-Tagesdosis) sowie eine kontinuierliche ADT (bei Teilnehmenden ohne beidseitige Orchiektomie). [§] Finales medianes OS (Reife von 47,9 %) unter Lynparza® + Abirateron vs. Abirateron + Placebo: 42,1 vs. 34,7 Monate (HR = 0,81; 95 %-KI [0,67–1,00], p = 0,0544); der Unterschied beim medianen OS ist statistisch nicht signifikant.³
 ADT: Androgendeprivationstherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; OS: Gesamtüberleben; PARP: Poly(ADP-Ribose)-Polymerase; rPFS: Radiographisch progressionsfreies Überleben
 1. Fachinformation Lynparza® 100 mg/- 150 mg Filmtabletten, Stand August 2023. 2. Clarke NW et al. New Engl J Med Evid 2022; [19] [Epub]. 3. Clarke NW et al. ASCO GU 2023; Präsentation LBA16. 4. Institutes of Health (NIH). Study on Olaparib Plus Abiraterone as First-line Therapy in Men With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Erhältlich unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03732820>. Letzter Zugriff: 03.11.2023.

Lynparza® 100 mg Filmtabletten, Lynparza® 150 mg Filmtabletten

Wirkstoff: Olaparib. Verschreibungspflichtig. **Zus:** Jede 100-mg-Filmtablette enth. 100 mg Olaparib. Jede 150-mg-Filmtablette enth. 150 mg Olaparib. **Sonst. Bestandt.:** Tablettenkern: Copovidon, Hochdisperses Siliciumdioxid, Mannitol (Ph.Eur.), Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.). Tablettenüberzug: Hypromellose, Macrogol (400), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172) (nur 150 mg Tabletten). **Anw.:** Ovarialkarzinom: Lynparza wird angewendet als Monoth. für d. - Erhaltungsth. v. erw. Patientinnen mit e. fortgeschritt. (FIGO-Stadien III u. IV) BRCA1/2-mutierten (in d. Keimbahn u./od. somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom od. primären Peritonealkarzinom, d. nach e. abgeschl. Pt-basierten Erstlinien-Chemoth. e. Ansprechen (vollst. od. partiell) haben. - Erhaltungsth. v. erw. Patientinnen mit e. Pt-sensitiven Rezidiv e. high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms od. primären Peritonealkarzinoms, d. auf e. Pt-basierte Chemoth. ansprechen (vollst. od. partiell). Lynparza in Komb. mit Bevacizumab wird angewendet für d. - Erhaltungsth. v. erw. Patientinnen mit e. fortgeschritt. (FIGO-Stadien III u. IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom od. primären Peritonealkarzinom, d. nach e. abgeschl. Pt-basierten Erstlinien-Chemoth. in Komb. mit Bevacizumab e. Ansprechen (vollst. od. partiell) haben u. deren Tumor mit e. positiven Status d. homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. D. Status HRD-positiv ist definiert entweder durch e. BRCA1/2-Mutation u./od. genomische Instabilität. Mammakarzinom: Lynparza wird angewendet als: - Monoth. od. in Komb. mit e. endokrinen Therapie für d. adjuvante Behandl. v. erw. Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, d. e. HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben u. zuvor mit neoadjuvanter od. adjuvanter Chemoth. behandelt wurden. - Monoth. für d. Behandl. v. erw. Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in d. Keimbahn, d. e. HER2-negatives, lokal fortgeschritt. od. metastasiertes Mammakarzinom haben. D. Patienten sollten zuvor mit e. Anthrazyklin u. e. Taxan im (neo)adjuvanten od. metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, d. Patienten waren für d. Behandl. nicht geeignet. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem e. Krankheitsprogression während od. nach e. vorherigen endokrinen Therapie aufweisen od. für e. endokrine Therapie nicht geeignet sein. Adenokarzinom d. Pankreas: Lynparza wird angewendet als Monoth. für d. Erhaltungsth. v. erw. Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, d. e. metastasiertes Adenokarzinom d. Pankreas haben u. d. Erkrank. nach e. mind. 16-wöchigen Pt-haltigen Behandl. im Rahmen e. Erstlinien-Chemoth. nicht progredient war. Prostatakarzinom: Lynparza wird angewendet: - als Monoth. für d. Behandl. v. erw. Patienten mit mCRPC u. BRCA1/2-Mutationen (in d. Keimbahn u./od. somatisch), d. Erkrank. nach vorheriger Behandl., d. e. neue hormonelle Substanz umfasste, progredient ist. - in Komb. mit Abirateron u. Prednison od. Prednisolon für d. Behandl. v. erw. Patienten mit mCRPC, bei denen e. Chemoth. nicht klinisch indiziert ist. **Gegenanz:** Überempfindlichkeit gegen d. Wirkstoff od. e. sonstig. Bestandt. Stillen während d. Behandl. u. 1 Monat nach Einnahme d. letzten Dosis. **Nebenw.:** Möglicherweise dringend ärztl. Behandl. ist erforderlich bei folgenden Nebenw.: *Sehr häufig:* Anämie. *Gelegentl.:* Allergische Reakt., Dermatitis, myelodysplastisches Syndr. od. akute myeloische Leukämie. *Andere Nebenw. sind:* *Sehr häufig:* Übelkeit, Erbrechen, Fatigue (einschließlich Asthenie), Dyspepsie, vermind. Appetit, Kopfschmerzen, Dysgeusie, Schwindel, Husten, Dyspnoe, Diarrhö, Leukopenie, Neutropenie. *Häufig:* Hautausschl., Stomatitis, Schmerzen im Oberbauch, venöse Thromboembolie, Lymphopenie, Thrombozytopenie, Anstieg d. Kreatininwertes im Blut, Transaminasen erhöht. *Gelegentl.:* Erhöhung d. mittleren korpuskulären Volumens. *Selten:* Angioödem, Erythema nodosum. *Nicht bekannt:* Arzneimittelbedingter Leberschaden. **Weitere Hinw.:** s. Fachinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH, Friesenweg 26, 22763 Hamburg, E-Mail: azinfo@astrazeneca.com, www.astrazeneca.de, Servicehotline für Produktanfragen: 0800 22 88 660. **Stand:** 08/2023. DE-61695/2023

Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)

Einschätzung des medianen Gesamtüberlebens von Apalutamid versus Placebo: Statistische Extrapolationen der TITAN-Studie

Mit Apalutamid (APA) plus Androgendeprivationstherapie (ADT) wurde in der TITAN-Studie bei Patienten mit mHSPC ein signifikant verbessertes Gesamtüberleben (OS) im Vergleich zu Placebo plus ADT (PBO) ermittelt. Zum Zeitpunkt der abschließenden Analyse war das mediane OS im APA-Arm oder in Subgruppen nicht erreicht. Aktuelle statistische Extrapolationen der TITAN-Studie sollen das mediane OS für den APA- und den PBO-Arm über das TITAN-Follow-up durch Anpassung an validierte Überlebensmodelle hinaus bewerten.

• Auch wenn die Ergebnisse dieser Extrapolationsstudie denen einer klinischen Studie nicht gleichzusetzen sind, schließt diese Analyse eine Nachweislücke, indem das mediane OS im APA-Arm der TITAN-Studie für die gesamte Patientenpopulation mit mHSPC wie auch für verschiedene Subgruppen berechnet wird.

• Die Daten untermauern die Aussage des Vorteils einer frühen Behandlung mit APA quer durch die mHSPC-Population.

Die Prädiktion des Gesamtüberlebens erfolgte mit oder ohne Gewichtung der Daten entsprechend der Wahrscheinlichkeit von Cross-over-Ereignissen (IPCW-Methode) für die mit Apalutamid oder Placebo behandelte Gesamtpopulation, wie auch für Patientensubgruppen mit niedrig- und hochvolumiger Krankheit (LVD bzw. HVD), sowie für HVD-Subgruppen mit synchronen und metachronen Metastasen.

Die anhand der Mortalität in der Allgemeinbevölkerung adjustierten TITAN-Daten auf Patientenebene wurden an sechs parametrische Modelle angepasst (Weibull-Verteilung, Exponentialverteilung, Log-Normalverteilung, log-logistische Verteilung,

verallgemeinerte Gammaverteilung, und Gompertz-Funktion) unter Verwendung der individuellen Anpassungsmethode. Der Best-Fit wurde anhand der statistischen und visuellen Übereinstimmung, zusammen mit der Akaike-Informationskriterium (AIC)/Bayes'sche Informationskriterium (BIC) Rangfolgefunktion festgelegt.

Letzter OS-Vergleich

Mit einem verlängerten Follow-up von median of 44 Monaten war der OS-Benefit bei Hinzugabe von Apalutamid (Hazard Ratio [HR]: 0,65, 95% KI: 0,53 bis 0,79) seit der Primäranalyse erhalten geblieben, obwohl 39,5% der Patienten des Placeboarms vom Cross-over in den Behandlungsbereich Gebrauch gemacht hatten (Abb.).

Extrapolierter OS-Vergleich

Zur Abschätzung des medianen OS im Apalutamid- und Placeboarm über das letzte Follow-up hinaus erfolgte das Einpassen in validierte Überlebensmodelle. Unter Verwendung der Best-Fit-Extrapolationsmethode betrug das kalkulierte mediane Gesamtüberleben für sämtliche mit Apalutamid plus ADT behandelten mHSPC-Patienten 6 Jahre (71,8 Monate). Für Placebo/ADT ergaben sich bei Berücksichtigung des Cross-over 3,3 Jahre (39,5 Monate). Dieses Ergebnis weist auf eine geschätzte mediane Überlegenheit der Apalutamid-Behandlung von bis zu 32 Monaten gegenüber Placebo plus ADT hin. Die mit den fünf Modellen vorhergesagten medianen OS-Werte reichten von 62,4 bis 78,1 Monate.

Bei Patienten mit niedriger Metastasenlast, die eine günstigere Prognose haben, betrug das extrapolierte mediane OS unter Apalutamid/ADT 9,4 Jahre (113,1 Monate) im Vergleich zu 3,9 Jahren (47,3 Monaten) unter ADT; entsprechend einer OS-Verlängerung von 5,5 Jahren (65,8 Monaten). Für Patienten mit hoher Metastasenlast und ungünstiger Prognose, wurde ein medianes OS von 4,3 Jahren (51,9 Monate) unter Apalutamid/ADT verglichen mit 2,8 Jahren (33,8 Monate) unter ADT errechnet; entsprechend einem Vorteil von 1,5 Jahren (18,1 Monate). Red. ◀

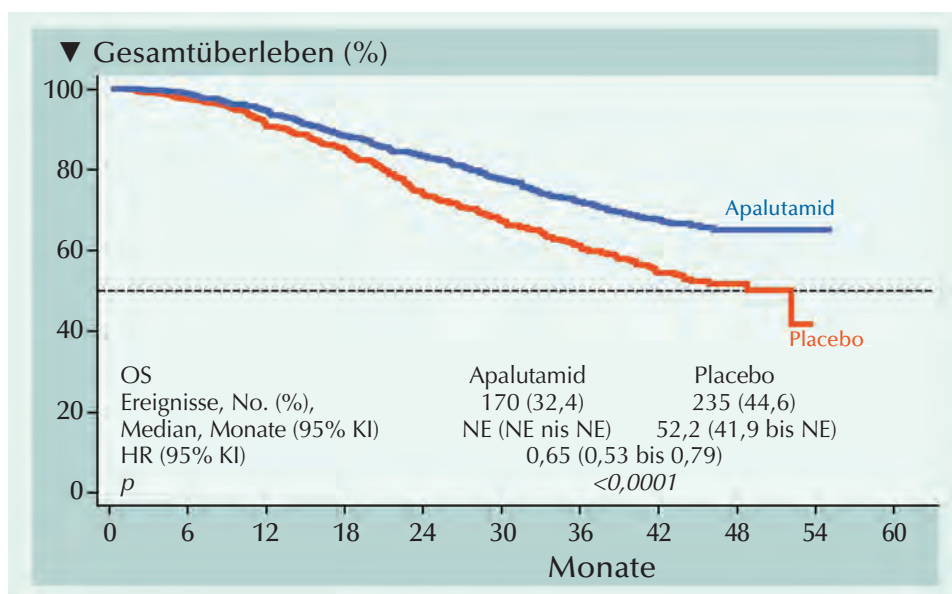


Abb.: Zum Zeitpunkt der abschließenden Analyse nach einem medianen Follow-up von 44 Monaten war das mediane Gesamtüberleben im Apalutamid-Arm noch nicht erreicht.

Agarwal N, Bjartell A, Juárez Á, et al. 2024. Estimating median overall survival of Apalutamid compared to placebo in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) populations: Statistical extrapolations of the TITAN study. J Clin Oncol 42(suppl_4):223.

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 Candidiasis, 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. oral und parent. Anw. von Testosteron: Prostataveränd. und Progression e. subklin. Prostatakarzinoms, Polyzythämie, Harnverhalten, Pruritus, Seborrhoe, Hirsutismus, arterielle Vasodilatation, Nausea, Alopie, cholestat. Ikterus, general.

Parästhesie, Veränd. der Leberfunktionstests, veränd. Blutfettspiegel einschl. einer Reduktion des HDL Cholesterins, erhöhte bzw. vermind. Libido, Depression, Stimmungsschwankungen, Angstlichkeit, 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

Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom

Subgruppenanalysen der Effektivität nach Tumorgroße in der Open-label-Studie CLEAR

• In CLEAR war mit Lenva+Pembro bei Patienten mit fortgeschrittenem NZK bedeutsame klinische Effektivität unabhängig von der Tumorgroße zu Baseline registriert worden.

• Die Ergebnisse sprechen für die Anwendung von Lenva+Pembro als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit sowohl geringer als auch höherer Baseline-Tumorgroße.

In der Primäranalyse der Phase-3-Open-label-Studie CLEAR hatte sich mit Lenvatinib + Pembrolizumab (Lenva+Pembro) bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) im Vergleich mit Sunitinib (Sun) eine signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS), des Gesamtüberlebens (OS) und der objektiven Ansprechrates (ORR) ergeben. Diese Ergebnisse bestätigten sich in der vorbestimmten abschließenden Analyse. Der aktuelle, auf dem ASCO GU präsentierte Bericht beschränkte sich auf die Ergebnisse je nach der Baseline-Tumorgroße im (Lenva+Pembro)-Arm von CLEAR.

In der CLEAR-Studie waren 1.069 behandlungsnaive Patienten mit fortgeschrittenem NZK und einer klarzelligen Komponente randomisiert (1:1:1) einer Behandlung mit Lenva+Pembro, Everolimus oder Sun zugewiesen worden. In der aktuellen Analyse werden IMDC-Risikogruppen berücksichtigt. Die Effizienzergebnisse richteten sich nach Quartilen der Querschnittssumme

von Zielläsionen zu Baseline. Die Tumorbewertungen wurden nach RECIST v1.1 von einer unabhängigen Überprüfung der Bildgebung durchgeführt.

Einteilung der Patienten nach Größe ihrer Zielläsionen

Die Patienten wurden je nach der zu Baseline bestimmten Summe der Durchmesser ihrer Läsion in 4 Kate-

gorien (Q1–Q4) eingeteilt (ersichtlich in Abbildung 2).

Von den Patienten in Q1 waren 40,7%, 58,0% und 1,2% in eine günstige, intermediäre bzw. ungünstige IMDC-Risikogruppe eingestuft. Bei den Patienten in Q2 waren es 30,0%, 68,8% bzw. 1,3%. Die IMDC-Risikobehaftung in Q3 und Q4 war in 34,6%, 65,4% bzw. 6,3% und 93,8% der Fälle intermediär bzw. ungünstig.

Überlebenswahrscheinlichkeit

Im (Lenva+Pembro)-Behandlungsarm wurde das mediane progressionsfreie Überleben mit 23,9 Monaten ermittelt. Das nach Tumorgroße gestaffelte PFS über 3-Jahre erreichten 36,9% der Patienten in der Subgruppe Q1. In der Subgruppe Q2 waren es 40,0%, in der Subgruppe Q3 waren es 42,4% und in der Subgruppe Q4 waren es 28,4%.

Das mediane Gesamtüberleben belief sich auf 53,7 Monate (95% KI, 48,7 bis nicht erreicht). Die 3-Jahre-Überlebensraten erreichten 73,0% für Q1, 69,3% für Q2, 63,4% für Q3 und 55,6% für Q4 (Abb. 1).

Ansprechen

Die Rate des objektiven Ansprechens wurde mit 75,3% beziffert (Abb. 2). Inbegriffen in die Gesamt-ORR-Rate sind Komplettansprechen (CR), teilweises Ansprechen (PR) und nahe CR (PR mit maximaler Tumorschrumpfung $\geq 75\%$). Red. ◀

Grünwald V, Motzer RJ, Haanen JBAG, et al. 2024. Subgroup analyses of efficacy outcomes by baseline tumor size in the phase 3, open-label CLEAR trial. J Clin Oncol.

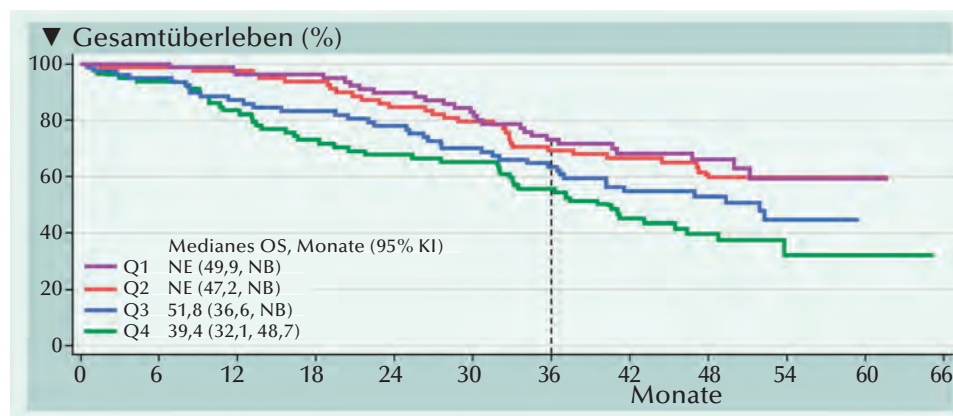


Abb. 1: Das Gesamtüberleben nach Tumorgroße ergab 3-Jahre-Überlebensraten von 73,0% für Q1, von 69,3% für Q2, von 63,4% für Q3 und von 55,6% für Q4.

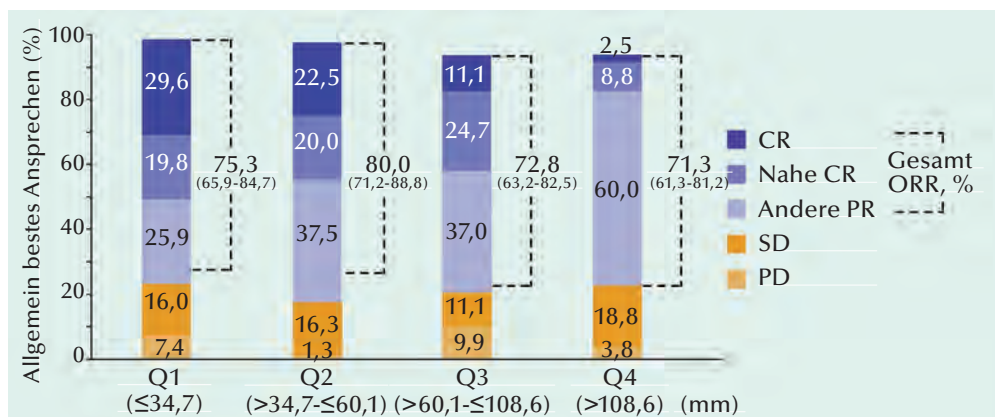


Abb. 2: Das beste Gesamtansprechen nach Tumorgroße zeigte keine wesentlichen Unterschiede.

Nierenzellkarzinom (NZK)

Metastasen eines Nierenzellkarzinoms immunologisch „kälter“ als der Primärtumor?

Die Tumormikroumgebung (TMU) ist auch beim Nierenzellkarzinom an der Progression und dem Ansprechen an der Behandlung beteiligt. In vorausgegangenen Profiling-Studien, inklusive Einzelzelltranskriptomik, war die Probengröße oft begrenzt und es fehlte an räumlicher Orientierung. Die TMU von NZK-Hirnmetastasen beim Nierenzellkarzinom, eine der hauptsächlichen Ursachen von Morbidität, blieb bislang weitgehend unbeschrieben.

Auf 52 immunonkologische Marker, einschließlich Hirnmetastasen, wurde Digital Spatial Profiling auf Gewebe Microarrays mit progressiven NZK-Stadien angewendet. Angefertigt wurden Profile von 76 Primärtumoren, 27 angrenzenden histologisch normalen Gewebeproben und 86 Metastasen, einschließlich 24 Hirnmetastasen. In die Analyse gingen Patienten von den drei Yale-Gewebe-Microarrays (YTMA-84; YTMA-166 und YRMA-528) ein.

Marker-spezifische intraläsionale Heterogenität

Primärtumore zeigten im Tumorkompartiment die höchste Heterogenität. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen intrakranialen und extrakranialen Metastasen.

Es gab verglichen mit dem Tumorkompartiment in den Immunkompartimenten (CD45 und CD68) aller Gewebssorte vermehrte intraläsionale Heterogenität der Marker-Konzentrationen. In den CD45- und CD68-Kompartimenten waren Primärtumore und Hirnmetastasen signifikant uneinheitlicher als extrakraniale Metastasen.

Unterschiede der Marker und Zellpopulationen in Hirn- vs. extrakranialen Metastasen

Bei der Marker-Expression bestanden wenig signifikante Unterschiede. Der Spiegel an STING (Stimulator von Interferon-Genen) war in extrakranialen Metastasen aller Kompartimente erhöht. Der STING-

Signalweg kann in allen Zellarten, einschließlich Immun- und Tumorzellen, aktiviert werden. Andererseits war die Expression von antiapoptotischem BCL-XL, einem Protein der BCL-2-Familie, in Hirnmetastasen aller Kompartimente erhöht; am ausgeprägtesten in Makrophagen und Tumorzellen. Im CD45-Kompartiment war der CD11c-Spiegel auch in Hirnmetastasen erhöht.

Merkmale für Überleben bei Patienten mit Hirnmetastasen

Ferner wurde untersucht, ob es Merkmale in der TMU gibt, die das Überleben bei Vorliegen von Hirnmetastasen beeinflussen. In multivariabler Analyse blieben von verschiedenen Variablen nur hohes Immuncheckprotein TIM-3 (HR, 3,79, $p=0,016$) und CD40 (HR, 5,59, $p=0,004$) im CD45-Kompartiment signifikant mit kürzerem Überleben assoziiert. In Hirnmetastasen war ein geringer Expressionsgrad von TIM-3 und CD40 mit einem verlängerten Gesamtüberleben assoziiert.

Marker mit Bezug zu Benefit einer Immuntherapie

Mehr als zwei Drittel der Patienten auf YTMA-528 hatten zu einem Zeitpunkt ein Immuntherapie-Regime erhalten. Bei Primärtumoren war in multivariabler Analyse nur eine höhere STING-Expression in Leukozyten signifikant mit längerem PFS assoziiert (HR 0,22, $p=0,013$) und OS (HR 0,24, $p=0,017$). Für Metastasen (extrakranial und Hirn) waren es entsprechend eine höhere PD-L2-Expression (Abb.) und ein niedrigeres Ki-67 im Tumorkompartiment: PFS: Ki-67: HR 2,14, $p=0,016$) und OS: Ki-67, HR 3,26, $p=0,008$).

Auch eine höhere p53-Expression war mit längerem OS assoziiert (HR 0,27, $p=0,006$). In Metastasen waren in den Leukozyten- und Makrophagen-Kompartimenten keine Marker mit PFS oder OS assoziiert. Red. ◀

Schoenfeld DA, Moutafi M, Martinez S, et al. 2023. Immune dysfunction revealed by digital spatial profiling of immuno-oncology markers in progressive stages of renal cell carcinoma and in brain metastases. J Immunother Cancer 11:e007240.

• Mittels Proteomik wurde in umfangreichen Panels immunonkologischer Marker in großen Kohorten von NZK-Fällen mit progressiven Tumorstadien – Hirnmetastasen inbegriffen – nachgewiesen, dass NZK-Metastasen im Vergleich zu Primärtumoren sich immunologisch ‘kälter’ verhalten.

• In der Tumormikroumgebung primärer Tumore und Hirnmetastasen besteht zudem ein höherer Grad an Heterogenität als in extrakranialen Metastasen.

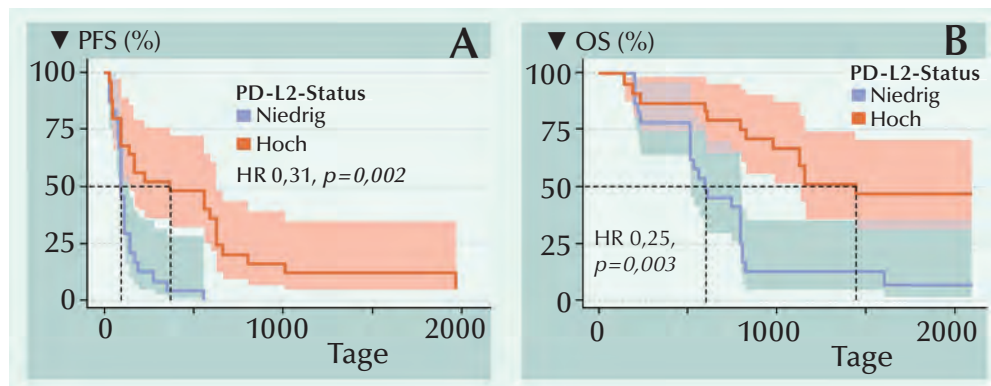


Abb.: Bei einer ersten Immuntherapie mit PFS (A) und OS (B) im Zusammenhang stehende PD-L2-Expression im Tumor-Kompartiment.



Deutsches
Rotes
Kreuz



Ganzer Einsatz für die UEFA EURO 2024!

Wir sorgen für schnelle Hilfe. Im Stadion. Während der Spiele und Trainingseinheiten. Beim Public Viewing - und danach. Auf den DRK-Sanitätsdienst ist immer Verlass.

Weitere Informationen unter drk.de/euro2024!

#TeamDRK - Für euch im Einsatz.



Geschlechtsspezifische Unterschiede beim Nierenzellkarzinom

Hohe Infiltrationsrate erschöpfter CD8⁺ T-Zellen bei Männern

Bei der Entwicklung und Progression von Nierenzellkarzinomen (NZK) war ein Geschlechter-Bias bereits erkannt worden. Doch zugrundeliegende Mechanismen blieben im Dunkeln. Aktuell wurden Unterschiede in der Tumormikroumgebung der NZK bei männlichen und weiblichen Patienten untersucht und ein vielversprechendes kombiniertes Arzneiregime erkundet, um die Effektivität einer Immuntherapie zu erhöhen.

Um Geschlechtsunterschiede bei der NZK-Inzidenz zu ermitteln, wurde eine Studie durchgeführt, bei der Befunde von Einzelzell-RNA-Sequenzierungen aus vier veröffentlichten Datensätzen analysiert. Zudem wurden Tumorgewebe herangezogen, um Geschlechtsunterschiede anhand von Multiplex-Immunofluoreszenz (MxIF) und Durchflusszytometrie (FCM) zu bestätigen. Die Funktion der Androgen-Androgenrezeptor-Achse bei den Geschlechtsunterschieden wurde in vivo und in vitro experimentell untersucht.

Geschlechtsunterschiede bei der NZK-Inzidenz

Eine Analyse von 1.102 NZK-Patienten mit radikaler Nephrektomie aus dem Institut der Autoren ergab das NZK-Inzidenzverhältnis von Männern zu Frauen ca. 1,8:1. Ferner zeigte es sich anhand einer Metaanalyse von fünf randomisierten kontrollierten Studien zur Immun-

therapie beim NZK, dass der Benefit einer Immuntherapie für männliche NZK-Patienten erhöht ist; insbesondere das progressionsfreie Überleben (PFS) betreffend.

Erhöhte Tumorzell-Malignität bei Männern

Zudem war das pathologische Stadium eines NZK bei Männern signifikant höher als bei Frauen. Das invasive Potenzial von Tumorzellen im NZK kann durch die Hochregulierung von Serum-Amyloid A1/2 bedingt sein und zu massiver T-Zell-Infiltration führen. In der Verteilung von Makrophagen wurde durch pseudotemporales Ordnen weder in der Tumormikroumgebung noch im angrenzenden normalen Nierengewebe ein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen entdeckt.

Erschöpfte CD8⁺ T-Zellen im NZK bei Männern

Die tumorinfiltrierenden CD8⁺ T-Zellen produzierten bei Männern

weniger IFN γ und TNF als bei Frauen. Obwohl bei Männern der Grad an tumorinfiltrierenden CD8⁺ T-Zellen erhöht ist, wurden diese als vorwiegend erschöpft und funktionsgestört erkannt. Daraus resultiert für Männer mit NZK eine ungünstigere Prognose als für Frauen.

Die Signatur der zu Tumor-Zelltoxizität führenden Signalübertragungswege wie Chemokine, Zytokine und Transporter-Funktionen waren bei Frauen stark ausgeprägt, während bei Männern die Signatur für Wege der Erschöpfung tumorinfiltrierender CD8⁺ T-Zellen vorherrschte.

Androgen in die Erschöpfung der CD8⁺ T-Zellen im NZK bei Männern einbezogen

Anhand experimenteller Untersuchungen wurde nachgewiesen, dass die mit Dysfunktion einhergehende Erschöpfung der CD8⁺ T-Zellen in der Tumormikroumgebung bei Männern mit NZK durch Androgen bedingt ist. Insofern haben männliche NZK-Patienten mit hohem Testosteron im Serum bei der Behandlung mit einer Immuntherapie eine deutlich schlechtere Prognose als Patienten mit niedrigem Testosteron-Wert (Abb.). Das führt zu der Vorstellung, dass Androgenrezeptor-Inhibitoren die tumorinfiltrierenden CD8⁺ T-Zellen reaktivieren und damit die Effektivität der Immuntherapie beim NZK erhöhen könnten.

Red. ◀

- Bei Männern ist das NZK durch einen erhöhten Malignitätsgrad der Tumorzellen gekennzeichnet.

- Myeloide Zellen spielen beim Gender-Bias der NZK offenbar keine bedeutende Rolle.

- Beim Mann wurde eine höhere Infiltrationsrate von zumeist erschöpft erscheinenden CD8⁺ T-Zellen ins NZK registriert.

- Die Androgen-Androgenrezeptor-Achse führt zur CD8⁺ T-Zell-Erschöpfung in NZK beim Mann.

- Die Kombination eines Immuncheckpoint-Inhibitors mit einem Androgenrezeptor-Inhibitor könnte eine Möglichkeit sein, die Erschöpfung der CD8⁺ T-Zellen abzuschwächen dadurch die Immuntherapie beim NZK effektiver zu machen.

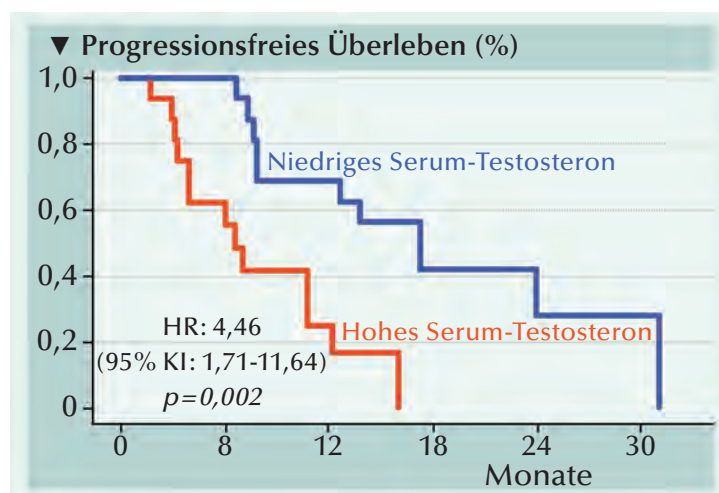


Abb.: Prognose für männliche NZK-Patienten mit Immuntherapie bei unterschiedlichem Serum-Testosteron. Analyse von Daten aus dem Institut der Autoren.

Ning K, Peng Y, Jiang Y, et al. 2023. Sex differences in renal cell carcinoma: a single-cell analysis reveals exhausted CD8⁺ T-cells highly infiltrated in males. Biol Sex Differ 14:58.

Onkopedia-Leitlinie: Nierenzellkarzinom (Hypernephrom)

Mit Onkopedia hat die DGHO ein eigenes Portal zur Erstellung und Veröffentlichung von Leitlinien etabliert. Onkopedia ist ein Gemeinschaftsprojekt von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. Die Leitlinie Nierenzellkarzinom (aktualisiert 05.03.2024) mit Änderungen gegenüber der Vorversion enthält jetzt die Empfehlung für eine adjuvante Therapie beim Nierenzellkarzinom.

• Eine adjuvante Therapie sollte bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko (i.e., Tumorstadium 2 mit Fuhrman Grad 4 oder sarkomatoider Differenzierung; Tumorstadium 3 oder höher, regionale Lymphknotenmetastasen oder Stadium M1 mit NED nach Metastasenresektion) beim Nierenzellkarzinom mit Pembrolizumab durchgeführt werden.

Die wirksamsten kausalen Therapieverfahren sind die Operation und die medikamentöse Therapie. Die Operation ist die einzige kurative Option. Das Gesamtbehandlungskonzept soll vor der ersten therapeutischen Maßnahme festgelegt werden. Ein Therapie-Algorithmus ist in der Abb. dargestellt.

In der adjuvanten Studie mit Pembrolizumab für 1 Jahr bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko (i.e., Tumorstadium 2 mit Fuhrman Grad 4 oder

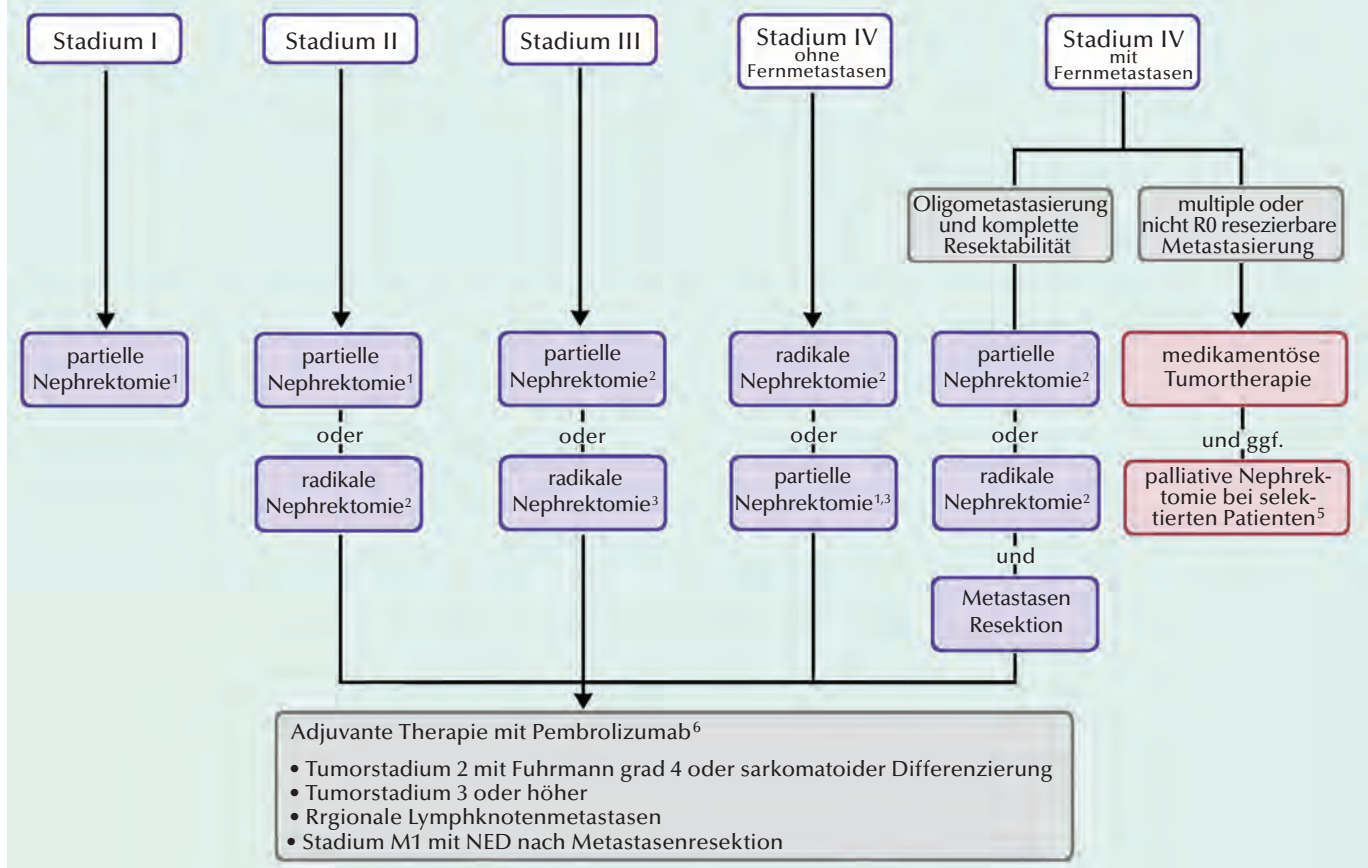
sarkomatoider Differenzierung; Tumorstadium 3 oder höher, regionale Lymphknotenmetastasen oder Stadium M1 mit NED nach Metastasenresektion) nach Tumornephrektomie ergab sich eine signifikante Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens gegenüber Placebo (HR 0,68 (0,53-0,87), $p=0,002$). Nach 24 Monaten lag die Rate an krankheitsfreiem Überleben bei 77,3% vs. 68,1%. Die Studie wurde nur bei klarzelligen Nierenzellkarzinomen durchgeführt. Inzwischen zeichnet sich auch im Gesamtüberle-

ben ein Vorteil für die adjuvante Therapie mit Pembrolizumab ab.

Weitere Phase-III-Studien in der adjuvanten Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren wie Atezolizumab, oder Nivolumab plus Ipilimumab zeigten keinen Vorteil im DFS und OS gegenüber Placebo. Weitere Studien sind noch nicht abgeschlossen.

Bergmann L, Bauernhofer T, Bokemeyer C, et al. 2024. Nierenzellkarzinom (Hypernephrom). Onkopedia Leitlinien. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/nierenzellkarzinom-hypernephrom/@guideline/html/index.html#litID0EQMBG>. Letzter Zugriff. 14.03.2024.

Algorithmen für die Primärtherapie



• kurative Intention; • nicht-kurative Intention;

¹wenn chirurgisch möglich; ²minimal invasiv, wenn möglich; ³in Einzelfällen; ⁴Indikationsstellung abhängig von Allgemeinzustand, Risikogruppe, Histologie und weiteren Faktoren; ⁵kein Benefit bei intermediärem und Hochrisiko gegenüber Sunitinib allein; ⁶signifikante Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) und Gesamtüberlebens (OS).

Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Der zirkulierende microRNA-155-3p-Spiegel als Prädiktor für das Ansprechen der Erstlinienimmuntherapie

In der Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (NZK) bleiben prädiktive Biomarker für das Ansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) ein unerfülltes Erfordernis. Das diffizile Zusammenspiel der Tumormikroumgebung (TME) und dem zirkulierenden Immunansprechen hat sich als schwierig zu entschlüsseln erwiesen. Den mikroRNA (miRNA) wurde aufgrund ihrer Rolle bei der posttranskriptionellen Regulierung der Genexpression wachsende Aufmerksamkeit zuteil, insbesondere weil sie immunmodulatorische Eigenschaften haben können. Es wurde das Vorliegen von immunspezifischen extrazellulären Vesikeln (EV) miRNA im Plasma von Patienten mit metastasiertem NZK (mNZK) vor Initiation der ICI beurteilt.

Eine urogenitale Biobank wurde nach Patienten mit histopathologisch bestätigtem NZK im Stadium IV durchsucht, die einen Erstlinien-ICI (n = 40) erhalten hatten. Von diesen Patienten mit zumeist klarzelligem (n=30) mNZK und von gesunden Probanden wurde die miRNA aus 1 ml Plasma extrahiert. Zur Steigerung der Sensitivität wurde das reverse Transkriptase (RT)-Produkt präamplifiziert. Die EV wurden zur Charakterisierung aus 4 ml Plasma extrahiert.

Spiegel an miR-138-5p (0,25 vs. 1,37; $p=0,031$), miR-424 (0,54 vs. 1,04; $p=0,012$) und miR-3065-5p (0,412 vs. 1,317; $p=0,009$), während ihre Spiegel an miR-155-3p (miR155) 3,691 vs. 0,210; $p=0,012$) und miR-1233-3p (1,854 vs. 0,806; $p=0,004$) signifikant höher waren.

Dieselben miRNA-Panels wurden in der Patientenkohorte zwischen Respondern (R) und Nonrespondern (NR) verglichen. Als Responder galten Patienten, die ein radiographisches Komplettansprechen, ein

partiell Ansprechen oder stabile Krankheit als bestes radiographisches Therapieansprechen erreicht hatten. Unter obigen fünf miRNA, war nur der miR155-Spiegel zwischen Respondern und Nonrespondern signifikant unterschiedlich (Abb.). Der mediane Spiegel des miR155 war bei NR 57,9-fach höher als bei R (35,29 vs. 0,61; $p=0,043$). Red. ◀

Soleimani M, Thi M, Janfaza S, et al. 2024. Circulating microRNA-155-3p levels predicts response to first line immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. Sci Rep 14:8603.

• Die gewonnenen Daten ergänzen die anwachsende Evidenzlage bei der Untersuchung der Rolle des humoralen Immunsystems beim Antitumor-Immunansprechen.

• Bezüglich Fragen der Resistenz gegenüber ICI gibt es erweiterte Hinweise für die miRNA als vielversprechenden potentielle Biomarker für das Ansprechen von NZK auf Immuntherapien in allen Stadien der Krankheit.

Baseline Charakteristika

Mehr als 80% der Männer wurden mit intermediärem oder schlechtem IMDC-Risiko eingestuft. Häufigste Metastasenorte waren Lunge (77,5%), Lymphknoten (70,0%) und Knochen (37,5%). Am öftesten wurden Ipilimumab plus Nivolumab, Pembrolizumab plus Axitinib und Avelumab plus Axitinib als Erstlinien-Behandlungsregime eingesetzt. Drei Patienten erreichten Komplettansprechen (CR), 17 ein partielles Ansprechen (PR) und 7 hatten stabile Krankheit als bestes Ansprechen. In 13 Fällen wurde die Progression ermittelt.

Unterschied der miRNA-Spiegel

Nach erfolgreicher Extraktion und Bestätigung der Charakterisierung der EV nach Größe, Dichte und Reinheit wurde die miRNA extrahiert. Der relative Spiegel jeder miRNA wurde zwischen Patienten und gesunden Probanden verglichen. Patienten mit mNZK hatten signifikant niedrigere

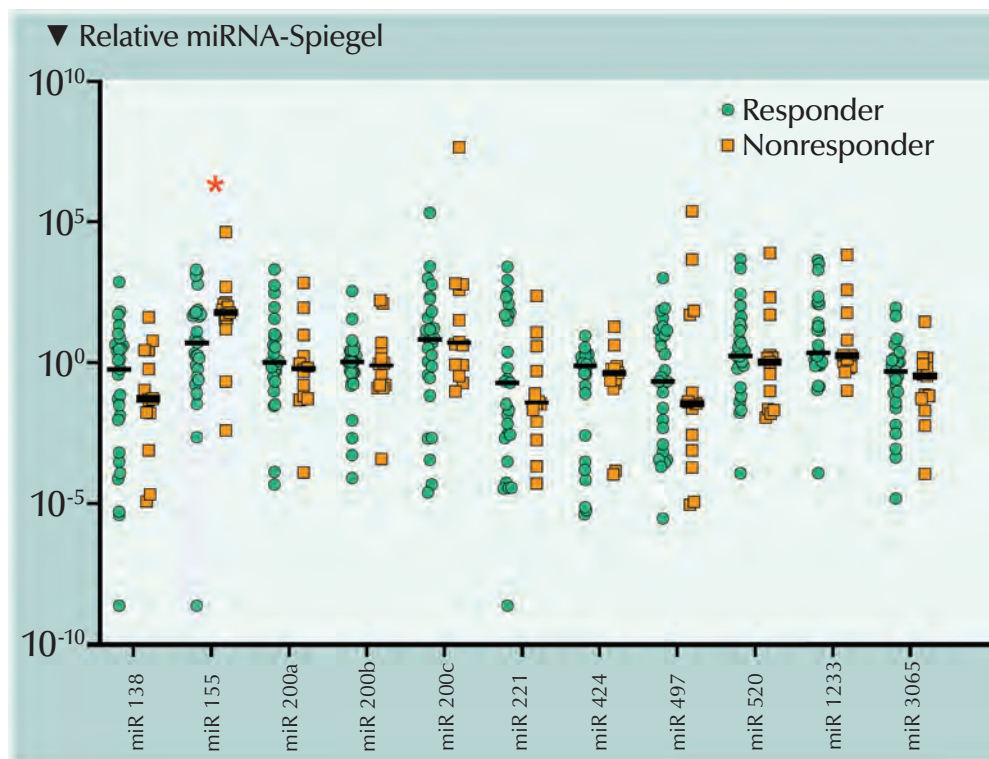


Abb.: Vergleich der relativen Spiegel von miRNA nach Ansprechen auf ICI-Therapie. Unter allen miRNA waren nur die Spiegel der microRNA-155-3p zwischen Respondern und Nonrespondern auf die ICI signifikant unterschiedlich (*). Responder waren Patienten, die ein radiographisches Komplettansprechen, partielles Ansprechen oder stabile Krankheit erreicht hatten, während Nonresponder eine radiographische Progression hatten.

Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes Urothelkarzinom

Avelumab als Erstlinien-Erhaltungstherapie: Ergebnisse der Real-World US PATRIOT-II-Studie

In der 100 Phase-3-Studie JAVELIN Bladder waren Patienten mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom (UC) ohne Progression nach 4-6 Zyklen einer platinbasierten Chemotherapie (PBC) mit einer Avelumab Erstlinienerhaltungstherapie (AVE 1LM) + bestmöglicher unterstützender Behandlung (BSC). Sowohl das Gesamtüberleben (OS) als auch das progressionsfreie Überleben (PFS) verzeichneten mit AVE 1LM gegenüber BSC alleine einen deutlichen Benefit. Mit PATRIOT-II war es beabsichtigt, Real-World-Ergebnisse bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem UC zu beschreiben, die nach der 1L PBC progressionsfrei waren und mit AVE 1LM. Behandelt wurden. Es wurde davon ausgegangen, dass die Ergebnisse etwa denen von JAVELIN Bladder 100 entsprechen.

• Die Ergebnisse ergänzen JAVELIN Bladder 100 und stehen im Einklang mit anderen Real-World-Studien zu Erstlinienerhaltungstherapie mit Avelumab (AVE 1LM).

• PATRIOT-II spricht weiter für die Level-I-Evidenz von AVE 1LM als Standardbehandlung bei lokal fortgeschrittenem/metastasiertem UC, das unter der platinbasierten Erstlinienchemotherapie nicht in den Progress kommt.

PATRIOT-II ist eine retrospektive Beobachtungsstudie bei US-amerikanischen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen/metastasierten UC, die

in geographisch verteilten Gemeinwesen und akademischen Zentren mit Avelumab in der Erstlinie behandelt worden waren. Die Daten wurden mit einem Minimum von 52 Wochen seit Beginn der AVE 1LM den Patientenakten entnommen.

Studienpopulation

Aufgenommen wurden 160 Patienten aus 37 gemischten Onkologie-Praxen und akademischen Zentren. Ihr medianes Alter betrug 70 (40-90) Jahre; 123 (77%) männlich; 77 (49%) Tumore des unteren Harntrakts und 49 (31%) Tumore des oberen Harntrakts; 119 (74%) ECOG PS 0/1; 70 (44%) und 51 (32%) bekannte viszerale (exklusive Knochen) oder nicht-viszerale Metastasen; 31 (19%) Lebermetastasen und 64 (40%) Kreatinin-Clea-

rance >60 ml/min. 100 (62,5%) und 60 (37,5%) Patienten hatten in der Erstlinie Cisplatin bzw. Carboplatin erhalten.

Überlebensdaten

130 Patienten (objektive Ansprechrate, 81% [Komplettansprechen, 21; partielles Ansprechen, 109]) hatten ein vom Untersucher festgestelltes Ansprechen auf die platinbasierte Erstlinienerhaltungstherapie. Patienten begannen mit der AVE 1LM im Median 4 Wochen (IQR, 3-6) nach Beendigung der platinbasierten Erstlinienerhaltungstherapie. Zum Daten-Cutoff hatten 120 Patienten (75%) die AVE 1LM beendet; 89 (74% von 120) aufgrund Progression/unerwünschten Ereignissen (uE)/andere nicht todesbezogene Gründe. Die mediane Dauer unter AVE 1LM betrug 4,1 Monate (IQR, 2,3-8,7); das mediane Follow-up nach Beginn der AVE 1LM betrug 11,5 Monate (IQR, 7,5-16,3). Die OS-Ergebnisse sind in der Abb. A-C. ersichtlich

Sicherheit

Die häufigsten behandlungsbezogenen uE jeden Grades umfassten Hypothyroidismus (n=7), Anämie (n=6), erhöhtes Serumkreatinin (n=6), Fatigue (n=6) und Brechreiz (n=6). Unerwünschte Ereignisse Grad-3+ traten in 19 Fällen auf, Grad-5 kamen nicht vor. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale registriert.

Zum Daten-Cutoff hatten 120 Patienten die AVE 1LM beendet, 89 Patienten (74%) hatten die Therapie aufgrund von Progression/uE/anderen nicht mit Tod zusammenhängenden Gründen abgebrochen. Die mediane Dauer der AVE 1LM betrug 4,1 Monate (IQR, 2,3-8,7); das mediane Follow-up danach dauerte 11,5 Monate (IQR, 7,5-16,3). Red. ◀

Grivas P, Barata PC, Moon HH, et al. 2024. Avelumab first-line maintenance therapy for locally advanced/metastatic urothelial carcinoma: Results from the real-world US PATRIOT-II study. J Clin Oncol 42(Suppl_4), https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.697

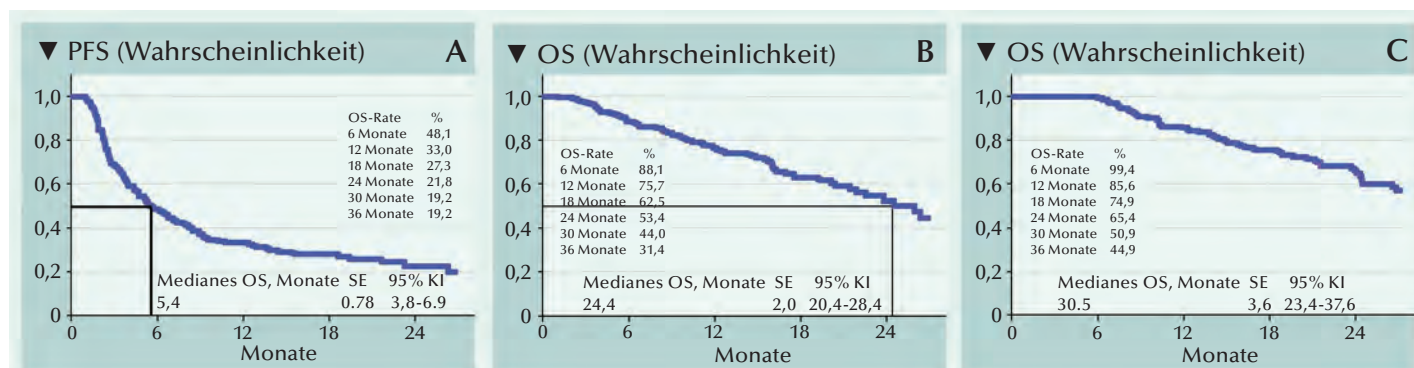


Abb. A-C: (A) Real-World-progressionsfreies Überleben (PFS) nach Beginn mit Avelumab 1LM; (B) Real-World-Gesamtüberleben (OS) nach Beginn mit Avelumab 1LM und (C) Real-World-Gesamtüberleben nach Beginn mit der platinbasierten Erstlinienerhaltungstherapie.

Urothelkarzinom

Effektivität der Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor in der realen klinischen Praxis

Beim metastasierten Urothelkarzinom (mUC) wird in klinischen Studien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) signifikante Antitumoraktivität erzielt. Allerdings werden in klinische Studien aufgrund strikter Eignungskriterien selektierte Patienten eingeschlossen, die nicht notwendigerweise die Ergebnisse einer Real-World-Population widerspiegeln. In der aktuellen retrospektiven Multicenterstudie dienten Real-World-Daten zur Bestimmung der Effektivität von Pembrolizumab und Atezolizumab und zur Ermittlung der prognostischen Verwertbarkeit routinemäßig verfügbarer klinisch-pathologischer und Laborparameter.

In die Analyse gingen klinische und Followup-Daten von mUC-Patienten ein, die in den Jahren 2017 bis 2021 einen ICI erhalten hatten. Als Endpunkte dienten das Gesamtüberleben (OS), das progressionsfreie Überleben (PFS), die objektive Ansprechrates (ORR), die Krankheitskontrollrate (DCR) und die Dauer des Ansprechens (DOR).

Patienten-Charakteristika

Von 210 geeigneten Patienten wurden Daten analysiert. Das mediane Alter zu Therapiebeginn betrug 67,3 Jahre. Für 184 Patienten war eine Risikokalkulation nach dem Bellmunt-Score und dem um C-reaktives Protein (CRP) erweitertem Bellmunt-CRP-Score möglich.

Effektivität (Tumoransprechen, PFS, OS)

Im Median hatten die Patienten 6 (1–80) Behandlungszyklen erhalten und blieben median 4,3 Monate (Bereich: 0–54,6) in der Therapie. Der mediane Followup-Zeitraum nach der ICI-Initiation betrug 10,2 Monate. Unter 181 Patienten mit auswertbarem Tumoransprechen hatten 13 ein Komplettansprechen und 53 ein partielles Ansprechen. Die ORR für die gesamte Kohorte betrug 36,5%. Für die Patienten mit Erstlinien- und Zweitlinienbehandlung waren es 32,9% bzw. 38,9%. Die mediane DOR erreichte 11,8 Monate. Bei 112 Patienten wurde die Krankheitskontrolle erreicht. Die Patienten der Gesamtkohorte erlebten im Erst- und Zweitlinien-Umfeld ein medianes PFS von 5,9,

7,2 bzw. 4,4 Monaten. Das mediane OS betrug 13,6 Monate.

OS- und PFS-assoziierte Faktoren

Eine vorausgehende Nephrektomie, nur Lymphknotenmetastasen, hohe Werte für Hämoglobin und Albumin zu Baseline sowie ein hoher eGFR-Wert waren signifikant mit verlängertem OS assoziiert. Leber-, Viszeral- oder Knochenmetastasen, ein höherer ECOG-PS, jeder Bellmunt-Risikofaktor (1+), Bellmunt-CRP Risikofaktor (1+; **Abb. A**) wie auch ein hohes Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnis (NLR) waren mit verkürztem OS assoziiert.

Ein Alter >68 Jahre, nur Lymphknotenmetastasen, Hämoglobin- und Albuminspiegel oberhalb der Cutoff-Werte waren mit verlängertem PFS assoziiert. Das Gegenteil betraf Leber-, Viszeral- oder Knochenmetastasen, ECOG-PS und Bellmunt-CRP-Risikogruppe (1+;

Abb. B) sowie ein hohes NLR. In multivariabler Analyse waren der ECOG-PS, Viszeral- oder Knochenmetastasen und Hämoglobinspiegel (>10 g/dl) unabhängige Risikofaktoren für das OS. Das Vorliegen eines oder mehrerer Bellmunt-Risikofaktoren erwies sich als unabhängiger Prognosefaktor für ein kürzeres OS wie auch PFS.

Einfluss auf radiographisches Ansprechen oder Krankheitskontrolle

Angaben zum Ansprechen auf die ICI-Behandlung waren von 181 Patienten verfügbar. Alter bei der ICI-Initiation, ECOG-PS, Knochenmetastasen und Bellmunt-Risikofaktoren sowie NLR und Albuminspiegel waren mit dem Ansprechen und der Krankheitskontrolle eng verbunden. **Red. ◀**

Váradi M, Horváth O, Módos O, et al. 2023. Efficacy of immune checkpoint inhibitor therapy for advanced urothelial carcinoma in real-life clinical practice: results of a multicentric, retrospective study. Sci Rep 13:17378.

• Die Analyse bestätigt den prognostischen Wert zahlreicher Risikofaktoren und weist nach, dass der Bellmunt-Risikoscore durch Hinzunahme von C-reaktivem Protein weiter verbessert werden kann.

• Die Daten liefern einen bedeutsamen Beitrag für erweiterte Metaanalysen und können zu klinischen Folgerungen mit hohem klinischen Evidenzlevel beitragen.

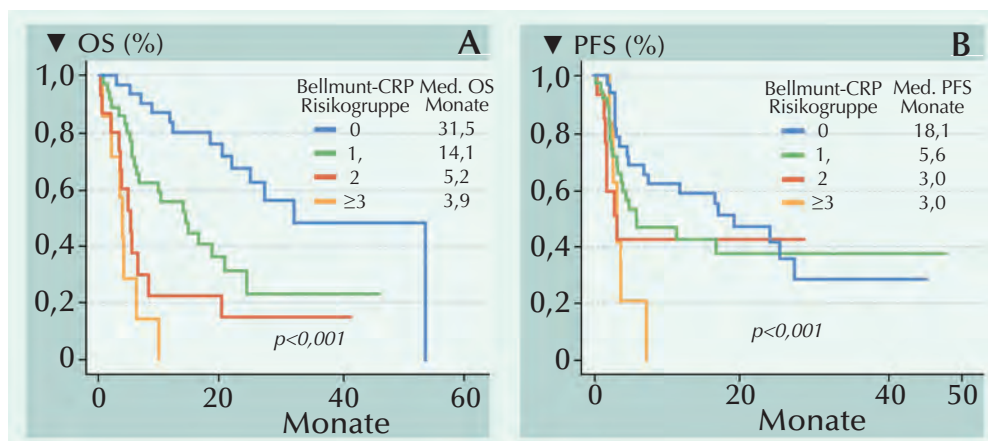


Abb.: Gesamtüberleben für Gruppen des Bellmunt-CRP Risikoscores (A) Progressionsfreies Überleben für Gruppen des Bellmunt-CRP Risikoscores (B).

ASCO 2024

Urologische Tumoren: Therapieoptimierung von Blase bis Prostata

Der jährliche Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) brachte neue Studienergebnisse zu Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten beim Harnblasenkarzinom, zur Immuntherapie in Kombination mit Tyrosinkinaseinhibitoren beim Nierenzellkarzinom, zu Kombinationen mit Abirateron/Prednison beim Prostatakarzinom und vielem mehr. Hier eine Übersicht über einige der wichtigen Studienergebnisse.

Urothelkarzinom *Vielversprechende Ergebnisse mit Antikörper- Wirkstoff-Konjugaten*

Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom (MIBC), die keine Cisplatin-basierte Chemotherapie erhalten können, haben eine schlechte Prognose. Die Phase-II-Studie SURE gab hilfreiche Informationen für die Behandlung mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC) Sacituzumab-Govitecan. Sacituzumab-Govitecan wurde in der SURE-Studie als Monotherapie (SURE-01) sowie in Kombination mit Pembrolizumab (SURE-02) in der neoadjuvanten Situation beim MIBC untersucht. Bisher erhielten 31 Patienten neoadjuvant Sacituzumab-Govitecan, von denen 21 in einer beim ASCO 2024 präsentierten Zwischenanalyse ausgewertet werden konnten [1]. Nach den ersten 8 Patienten wurde aufgrund von therapieassoziierten Nebenwirkungen die Dosierung im Studienprotokoll von 10,0 mg/kg auf 7,5 mg/kg gesenkt und Patienten mit 3 oder mehr Risikofaktoren für eine febrile Neutropenie ausgeschlossen. Zudem wurde die primäre Prophylaxe mit G-CSF eingeführt. Im Ergebnis konnten 18 der 21 Patienten 4 Zyklen der neoadjuvanten

Sacituzumab-Govitecan-Therapie komplettieren und einer Operation zugeführt werden. Elf Patienten erhielten eine radikale Zystektomie, sieben lehnten dies aufgrund einer klinischen Komplettremission ($n=6$) oder aus anderen Gründen ($n=1$) ab und erhielten eine reTURBT. Die mediane Dauer der neoadjuvanten Therapie betrug 11,7 Wochen und die mediane Zeit zwischen Ende der neoadjuvanten Therapie bis zur Operation 6,9 Wochen. Das Ergebnis mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7,1 Monaten war ein Stadium ypT0N0-x bei 10 der 21 Patienten. Nur 1 Patient zeigte einen Krankheitsrückfall während oder nach der Sacituzumab-Govitecan-Behandlung. Die Rate an ypT0N0-Ergebnissen stütze die Weiterführung des SURE-01-Studienteils bei MIBC-Patienten, resümierten die Autoren. Die Änderung des Studienprotokolls mit einer reduzierten Dosis, einer primären G-CSF-Prophylaxe und Ausschluss von Patienten mit Hochrisiko für eine Neutropenie verbessere das Sicherheitsprofil der ADC-Therapie.

Ein weites ADC, Enfortumab-Vedotin, konnte bei unbehandelten Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom erfolgreich mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI) Pembrolizumab kombiniert werden. In der Phase-III-Studie EV-302 wurde mit der Kombinationstherapie das mediane progressionsfreie Überleben (PFS; 12,5 vs. 6,3 Monate) und das mediane Gesamtüberleben (OS; 31,5 vs. 16,1 Monate) im Vergleich zur Chemotherapie mit Gemcitabin plus Cisplatin nahezu verdoppelt. Wie beim ASCO 2024 gezeigt wurde, beeinflusste die kombinierte ADC-ICI-Therapie die Lebensqualität nicht oder verbesserte sie sogar [2]. Die

Patientenbefragung wurde mithilfe der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und BPI-SF durchgeführt. Die Zeit bis zu einem Fortschreiten der Schmerzen betrug im Studienarm mit Enfortumab-Vedotin plus Pembrolizumab 14,2 Monate vs. 10 Monate im Kontrollarm mit einer Chemotherapie. Das Ergebnis erreichte die statistische Signifikanzgrenze nicht ($HR=0,92$; 95% KI 0,72-1,2; $p=0,48$). Die Frage nach den schlimmsten Schmerzen innerhalb der letzten 24 Stunden zeigte im Studienverlauf eine stärkere Verbesserung der Schmerzsymptomatik im Kombinationsarm verglichen mit der Kontrolle ($p=0,015$). Die festgelegte Grenze für eine klinisch relevante Verbesserung wurde von der gesamten Studienpopulation jedoch nicht überschritten; anders für Patienten mit moderaten oder schweren Schmerzen bei Studieneinschluss. In beiden Therapiearmen wurden die Schmerzen klinisch relevant verbessert, wobei eine größere Schmerzreduktion im ADC-ICI-Arm festgestellt wurde ($p=0,04$). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität laut EORTC QLQ-C30 verringerte sich in den ersten drei Therapiewochen unter der Kombinationstherapie, um ab der vierten Woche wieder auf den Wert bei Studienbeginn anzusteigen. Im Kontrollarm verringerte sich die Lebensqualität ebenfalls, erreichte aber erst in der 20. Woche den Wert vom Studienbeginn. Die mediane Zeit bis zu einer bestätigten Verschlechterung der Lebensqualität laut EORTC QLQ-C30 betrug 5,9 vs. 3,2 Monate. Für die globale gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich in der Subgruppe der Patienten mit moderaten bis schweren Schmerzsymptomen bei Studienbeginn eine klinisch relevante Verbesserung unter Enfortumab-Vedotin

plus Pembrolizumab, nicht aber für die Chemotherapie ($p=0,008$). Ein signifikanter Vorteil der Kombinationstherapie wurde für alle Funktionsdomänen des EORTC QLQ-C30 beobachtet. Mit diesen Ergebnissen werde der Einsatz von Enfortumab-Vedotin plus Pembrolizumab auch aus Patientensicht bestätigt, schlussfolgerten die Autoren.

Patientenselektion für Nivolumab plus Chemotherapie

Patienten mit unbehandeltem, nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom können mit dem PD-1-gerichteten ICI Nivolumab plus Gemcitabin/Cisplatin behandelt werden. Patienten mit alleinigen Lymphknotenbefall scheinen dabei am besten von der zusätzlichen Nivolumab-Therapie zu profitieren, wie eine Auswertung der Phase-III-Studie CheckMate 901 zeigte [3]. 608 Betroffene erhielten in der Studie bis zu 6 Zyklen Gemcitabin plus Cisplatin sowie im experimentellen Arm Nivolumab gefolgt von einer bis zu zweijährigen Nivolumab-Monotherapie oder im Kontrollarm keine weitere Studienmedikation. Primäre Studienendpunkte waren das OS und das PFS. 16,8% der Patienten erreichten unter einer der Studienmedikationen eine Komplettremission (CR). Etwa 50% der Patienten mit CR hatten Metastasen nur in den Lymphknoten, verglichen mit etwa 20% der Patienten der gesamten Studienpopulation. Ein Ansprechen wurde bei 81,5% (CR: 63,0%) vs. 64,3% (CR: 33,9%) der Patienten mit alleinigen Lymphknotenmetastasen, aber nur bei 57,6% (CR: 21,7%) vs. 43,1% (CR: 11,8%) der gesamten Studienpopulation beobachtet. Nach 12 Monaten waren noch 70% vs. 32% der Patienten in kompletter Remission, nach 24 Monaten 65% vs. 0. Das PFS bei Patienten mit alleiniger Lymphkno-

tenmetastasierung lag im Median bei 30,5 vs. 8,8 Monaten, mit einer 62%igen Reduktion des Progressionsrisikos durch die ICI-Kombination (HR=0,38; 95% KI 0,22-0,66) (Abb. 1). In Bezug auf das OS lag der Median bei 46,3 vs. 24,9 Monaten mit einer Reduktion zu Versterben um 42% (HR=0,58; 95% KI 0,34-1,00). Die zusätzlich zur Cisplatinbasierten Chemotherapie gegebene zeitlich begrenzte Nivolumab-Therapie ist eine Standard-Erstlinienbehandlung für Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom, erklärten die Autoren.

Nierenzellkarzinom Langzeitergebnisse für ICI plus TKI

Die Überlebenszeit eines Krebskranken wird in der Regel ohne Informationen darüber angegeben, wie diese Zeit erlebt wird. Bei der partitionierten Analyse des Gesamtüberlebens wird unterschieden zwischen einer Lebenszeit mit oder ohne Therapie sowie mit oder ohne Therapie Nebenwirkungen. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 55,6 Monaten wurde das partitionierte OS in der CheckMate 9ER-Studie untersucht [4]. Unter der Erstlinientherapie mit 24 Monaten Nivolumab plus Cabozantinib gefolgt von Cabozantinib wurde in der Phase-III-Studie eine langandauernde Wirksamkeit beobachtet. Nach 48 Monaten betrug das durchschnittliche OS für alle Studienteilnehmer (ITT-Population) 35,1 Monate im Nivolumab plus Cabozantinib-Arm vs. 30,7 Monate im Sunitinib-Arm. Das Überleben nach Beginn der Nachfolgetherapie lag im Durchschnitt bei 5,5 vs. 12,0 Monaten. Das therapiefreie Überleben ohne therapieassoziierte Nebenwirkungen (TRAE) Grad ≥ 2 betrug durchschnittlich 3,0 vs. 2,3 Monate, das therapiefreie Überleben mit entsprechenden Nebenwirkungen 3,9 vs. 2,3 Monate. Unter Studienmedi-

kation laut Protokoll lebten die Patienten im Durchschnitt 22,6 vs. 14,1 Monate, mit TRAE Grad ≥ 2 durchschnittlich 8,3 vs. 6,7 Monate und ohne TRAE Grad ≥ 2 durchschnittlich 14,3 vs. 7,4 Monate. Betrachtete man nur die Patienten mit einer guten Prognose (IMDC günstiges Risiko), war das durchschnittliche OS mit 38,2 vs. 38,6 Monaten im experimentellen und Kontrollarm vergleichbar. Die Zeit unter Therapie laut Protokoll betrug durchschnittlich 25,2 vs. 19,9 Monate, mit TRAE Grad ≥ 2 waren es 9,4 vs. 9,9 Monate und ohne TRAE Grad ≥ 2 15,8 vs. 10,0 Monate. Bei Patienten mit einem mittleren bis hohen Progressionsrisiko (IMDC intermediäres/ungünstiges Risiko) betrug das durchschnittliche OS 34,2 vs. 28,5 Monate, die Zeit unter Therapie laut Protokoll mit TRAE Grad ≥ 2 lag im Schnitt bei 8,0 vs. 5,8 Monaten und die Zeit ohne TRAE Grad ≥ 2 bei 13,8 vs. 6,7 Monate. Die Autoren wiesen in ihrer Zusammenfassung auf die Bedeutung einer Langzeitbeobachtung auch nach Therapieabbruch hin, um die differenzierte Überlebenserfahrung der Patienten unter verschiedenen Therapien besser zu verstehen.

Ebenfalls in der ersten Therapielinie wurde in der JAVELIN Renal 101-Studie die ICI-TKI-Kombinati-

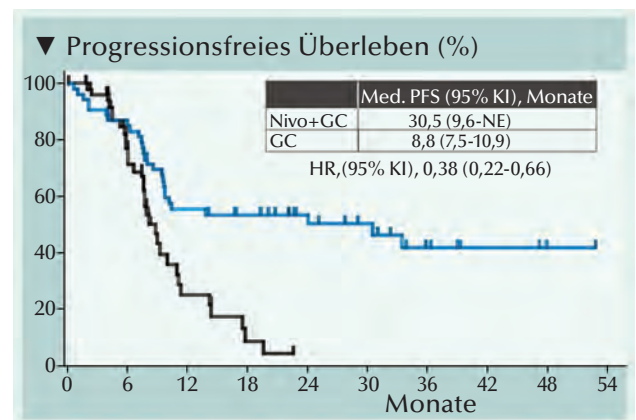


Abb. 1: Progressionsfreies Überleben (PFS) von Urothelkarzinompatienten mit alleiniger Lymphknotenmetastasierung unter Therapie mit Nivolumab plus Gemcitabin/Cisplatin vs. Gemcitabin/Cisplatin (mod. nach [3]).

on mit Avelumab und Axitinib gegen Sunitinib geprüft. Die finale Analyse zum OS konnte einen signifikanten Unterschied zwischen den Therapiearmen mit Avelumab/Axitinib (medianes OS 44,8 Monate) und Sunitinib (38,9 Monate) nicht nachweisen ($HR=0,88$; 95% KI 0,749-1,039) [5]. Nur für Patienten mit hohem Progressionsrisiko wurde ein signifikanter OS-Unterschied beobachtet (medianes OS: 21,3 vs. 11,0 Monate; $HR=0,63$; 95% KI 0,43-0,92). Da ein hoher Anteil der Patienten des Sunitinib-Arms nach der Studienmedikation ebenfalls einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhielt, wurde eine auf die ICI-Nachfolgetherapie adaptierte OS-Analyse der ITT-Population durchgeführt. Mit einer Hazard Ratio von 0,76 (95% KI 0,539-1,057) wurde die Signifikanz knapp verfehlt. Bestätigt wurde mit einer langen Nachbeobachtungszeit von mehr als 68 Monaten der signifikante Unterschied bezüglich des PFS (median 13,9 vs. 8,5 Monate; $HR=0,66$; 95% KI 0,566-0,769). Nach 48 Monaten lebten 16,9% vs. 6,6% und nach 60 Monaten 12,0% vs. 4,4% der Patienten ohne Progress. Damit werde der langfristige Nutzen der Therapie mit Avelumab

plus Axitinib bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom bestätigt, so die Autoren.

Prostatakarzinom Kombinationen mit Abirateron/Prednison

Die Zugabe von Docetaxel zu einer Androgendeprivationstherapie (ADT) kann das OS von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) signifikant verlängern. Dennoch erleben die meisten der Patienten einen Krankheitsprogress und benötigen weitere Therapien. In der CHAARTED2-Studie wurde eine Kombination von Androgenrezeptor (AR)-Inhibitor plus Zweitlinien-Chemotherapie untersucht. Die finalen Ergebnisse wurden beim ASCO 2024 berichtet [6]. 210 Patienten erhielten randomisiert Cabazitaxel plus Abirateron/Prednison oder nur Abirateron/Prednison. Die Patienten waren im Median 64 Jahre alt mit einem Gleason Score von 8-10 in 83,1% der Fälle. Bei 50,9% der Patienten lag das Intervall zwischen ADT und dem CRPC-Stadium unter 12 Monaten, 76% zeigten eine hohe Krankheitslast. Primärer Studienendpunkt war das PFS. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 47,3 Monaten wurde eine mediane PFS-Differenz von 5 Monaten mit Vorteil für den Cabazitaxel-Arm gesehen (14,9 vs. 9,9 Monate). Das Risiko für einen Progress wurde um 27% reduziert ($HR=0,73$; 95% KI 0,59-0,90; 0,49) (Abb. 2). Es profitierten insbesondere die Subgruppen im Alter <65 Jahre ($HR=0,65$), mit sehr gutem Allgemeinzustand ($HR=0,56$), mit einem Intervall zwischen ADT und CRPC ≤ 12 Monaten ($HR=0,56$) sowie Patienten ohne Viszeralmetastasen ($HR=0,62$). Die Zeit bis zum PSA-Progress wurde durch die zusätzliche Gabe von Cabazitaxel von median 6,1 auf 10,0 Monate verlängert ($HR=0,60$; 95% KI 0,44-0,83;

$p=0,002$). Es wurde kein OS-Unterschied beobachtet, allerdings war die Studie auch nicht darauf gepowert. Die Relevanz der Ergebnisse der CHAARTED2-Studie für den Praxisalltag sei aufgrund der vermehrten Gabe von Doublett- und Triplett-Regimen in früheren Stadien jedoch limitiert, bemerkten die Autoren.

Die zusätzliche Gabe von Abemaciclib, einem CDK4/6-Inhibitor, zu Abirateron/Prednison führte in der placebokontrollierten Phase-II/III-Studie CYCLONE 2 nicht zu einer signifikanten Verlängerung des radiologischen PFS (rPFS) bei mCRPC-Patienten [7]. Die Patienten waren median 70 Jahre alt und wiesen in über der Hälfte der Fälle bei Diagnosestellung bereits Metastasen auf. Die Zeit von der Erstdiagnose des Prostatakarzinoms bis zum mCRPC-Stadium betrug 24 bzw. 30 Monate. Über ein Drittel der Patienten hatte bereits Docetaxel erhalten. Das mediane rPFS lag bei 22,0 vs. 20,3 Monaten ($HR=0,83$; 95% KI 0,62-1,11; $p=0,212$). Es sprachen 45% der Patienten auf Abemaciclib plus Abirateron/Prednison und 55% auf Placebo plus Abirateron/Prednison an. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 21,3 vs. 15,7 Monate. Bezüglich des OS wurde kein Unterschied zwischen den Kaplan-Meier-Kurven festgestellt ($HR=0,93$; 95% KI 0,67-1,29; $p=0,651$). Im Median lebten die Patienten 38,0 vs. 33,2 Monate. Die Autoren wiesen darauf hin, dass Subgruppen mit hohem Progressionsrisiko im Trend einen Vorteil der kombinierten ICI-TKI-Therapie zeigten.

Hilfe zur Selbsthilfe bei Hitzewallungen

Etwa 80% der Prostatakarzinom-Patienten, die mit einer ADT behandelt werden, leiden unter Hitzewallungen und nächtlichem Schwitzen (HFNS). Dies kann der Grund für

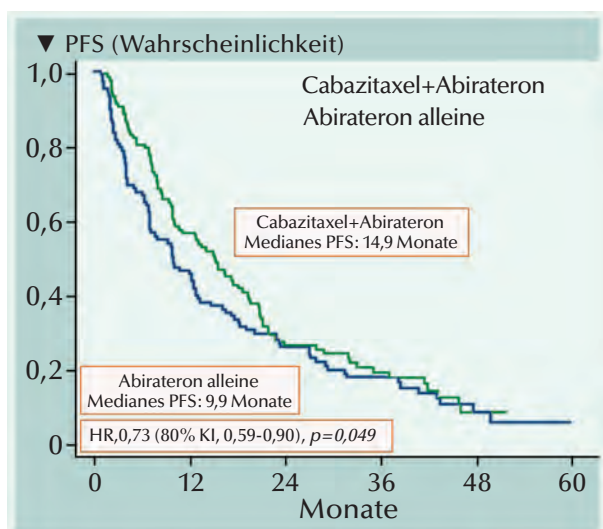


Abb. 2: Progressionsfreies Überleben (PFS) unter Cabazitaxel plus Abirateron vs. alleinigen Abirateron (mod. nach [6]).

eine schlechtere Therapiecompliance sein und beeinträchtigt die Lebensqualität mit Schlafstörungen, Angstzuständen und kognitiven Einbußen. In der MANCAN2-Studie erhielten Patienten Anweisungen zur kognitiven Selbsthilfe in zwei Sitzungen (1. + 4. Woche) sowie ein Booklet und Audioträger mit Übungen und Strategien [8]. Die Kontrollgruppe wurde wie üblich behandelt. Nach 6 Wochen und 6 Monaten wurden die Patienten beider Studienarme nach ihren Beschwerden befragt. Jeweils 81 Patienten pro Studienarm im Alter von median 69-71 Jahren wurden eingeschlossen und 65 bzw. 52 Patienten gaben nach 6 Monaten ihre Erfahrungen wieder. Es zeigte sich eine Verbesserung des Umgangs mit HFNS in der geschulten Gruppe nach 6 Wochen, aber ein Angleichen beider Gruppen nach 6 Monaten. Signifikant verbessert waren Ängstlichkeit ($p=0,033$) und Depressionen ($p=0,027$) sowie sozialer Kontext und Schlaf ($p=0,55$) für die geschulte Gruppe in der Befragung nach 6 Wochen. Nach 6 Monaten gab es einen signifikanten Vorteil nur bezüglich des Humors und der Offenheit im Umgang mit HFNS in der Gruppe der nicht geschulten Patienten ($p=0,032$). Gesteigert werden konnte aber die Therapiecompliance. Nach 6 Monaten nahmen 86,2% der Patienten ohne Schulung vs. 100% der Patienten mit Schulung ihre Medikamente nach Plan ein ($p=0,006$). Das bedeutet, dass 14% der Patienten ohne Hilfe zur Selbsthilfe die ADT nach 6 Monaten absetzten, im Vergleich zu keinem der Patienten mit Unterstützung durch geschulte Pfleger, so das Fazit der Autoren.

Metformin bringt keine Reduktion des Progressionsrisikos

In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten MAST-

Studie wurde schließlich die Bedeutung von Metformin zur Reduktion des Progressionsrisikos bei Patienten mit Prostatakarzinom und geringem Risiko untersucht [9]. Rationale für den Einsatz des Diabetes-Medikaments waren eine geringere Prostatakarzinom-Mortalität bei Diabetikern, eine Reduktion von Ki-67 in einer neoadjuvanten Studie und die Abhängigkeit der Insulinsekretion vom mTOR-Signalweg. In die kanadische Studie wurden insgesamt 407 neu diagnostizierte Patienten mit einem Gleason Score ≤ 6 und einem PSA-Wert ≤ 10 ng/ml eingeschlossen. Patienten im experimentellen Studienarm erhielten aktive Beobachtung und Metformin, im Kontrollarm wurden Patienten mit aktiver Beobachtung und Placebo geführt. Primäre Endpunkte waren die Zeit bis zum pathologischen Krankheitsprogress und die Zeit bis zur definitiven Therapie. Die Patienten waren median 62 und 63 Jahre alt und wiesen einen BMI von median 27,4 bzw. 27,7 auf. Ein pathologischer Progress wurde ähnlich häufig in beiden Studienarmen beobachtet (HR=1,07; 95% KI 0,76-1,52; $p=0,69$), ein therapeutischer Progress trat numerisch häufiger im Metformin-Arm auf (HR=1,75; 95% KI 0,99-3,08; $p=0,05$). Innerhalb der Fälle mit pathologischem Progress wurde ein Gleason Score ≥ 8 häufiger im Metformin-Arm gesehen (12,9% vs. 4,5%). Ein höherer BMI (≥ 30) war mit einer signifikant höheren Progressionswahrscheinlichkeit assoziiert (HR=2,39; 95% KI 1,20-4,75; $p=0,01$), während Patienten mit einem BMI < 30 ein vergleichbares Risiko für einen Krankheitsprogress aufwiesen (HR=0,82; 95% KI 0,54-1,23; $p=0,34$). In einer multivariaten Analyse wurden als Prädiktoren für einen pathologischen Progress nur der PSA-Wert bei Diagnosestellung, die Anzahl positiver Biopsien und das Prostatavolumen identifiziert, die Gabe von Metformin, das Alter und der

BMI der Patienten hatten hingegen keinen signifikanten Einfluss. Metformin verhinderte nicht den Krankheitsprogress bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom und niedrigem Progressionsrisiko, habe aber einen negativen Einfluss bei spezifischen Patientensubgruppen, warnten die Autoren. ◀

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerbürg

Quelle: Annual Meeting der American Society of Clinical Oncology (ASCO), 31. Mai bis 4. Juni 2024, Chicago & Online

Referenzen:

- [1] Cigliola A, et al. Perioperative sacituzumab govitecan (SG) alone or in combination with pembrolizumab (Pembro) for patients with muscle-invasive urothelial bladder cancer (MIBC): SURE-01/02 interim results. ASCO 2024, Abstr. #LBA4517
- [2] Gupta S, et al. Patient-reported outcomes (PROs) from a randomized, phase 3 trial of enfortumab vedotin plus pembrolizumab vs. chemotherapy in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer. ASCO 2024, Abstr. #4502
- [3] Galsky MD, et al. Characterization of complete responders to nivolumab + gemcitabine-cisplatin vs. gemcitabine-cisplatin alone and patients with lymph node only metastatic urothelial carcinoma from the CheckMate 901 trial. ASCO 2024, Abstr. #4509
- [4] Mantia CM, et al. Partitioned overall survival: comprehensive analysis of survival states over 4 years in CheckMate 9ER comparing first-line nivolumab plus cabozantinib vs. sunitinib in advanced renal cell carcinoma. ASCO 2024, Abstr. #4507
- [5] Motzer RJ, et al. Avelumab + axitinib vs sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: final overall survival analysis from the JAVELIN Renal 101 phase 3 trial. ASCO 2024, Abstr. #4508
- [6] Kyriakopoulos, C et al. Cabazitaxel with abiraterone vs. abiraterone alone randomized trial for extensive disease following docetaxel: The CHAARTED2 trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (EA8153). ASCO 2024, Abstr. #LBA5000
- [7] Smith MR, et al. CYCLONE 2: phase 3 randomized, placebo-controlled study of abemaciclib and abiraterone in patients with mCRPC. ASCO 2024, Abstr. #5001
- [8] Crabb SJ, et al. MANCAN 2: A multicentre randomised controlled trial of self-help cognitive behavioural therapy to manage hot flushes and night sweats in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. ASCO 2024, Abstr. #LBA5004
- [9] Fleshner NE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of metformin in reducing progression among men on expectant management for low-risk prostate cancer: The MAST (Metformin Active Surveillance Trial) study. ASCO 2024, Abstr. #LBA5002.

Patientenrechte: Formelle Aufklärungsaspekte – Part I

Nachdem in der Vergangenheit immer mal wieder, aber immer bloß ad hoc über die Aufklärung von Patienten aus Anlass von aktuellen BGH-Entscheidungen berichtet wurde, soll mit diesem Beitrag eine Reihe gestartet werden, die sich strukturiert damit befasst. Dabei geht es zunächst um eher formelle Aspekte, während inhaltliche Aufklärungsanforderungen erst in späteren Beiträgen zur Sprache kommen.

I. Einleitung

Das sog. Patientenrechtegesetz hat Ärzten, Patienten und Juristen im Frühjahr 2013 erstmals eine gesetzliche Regelung des Arzt-Patienten-Verhältnisses in §§ 630a ff. BGB beschert, deren Ziele in den Motiven des Gesetzes nachzulesen sind [Bundestags-Drucksache 17/10488 S. 9]. Orientiert am „Leitbild des mündigen Patienten“ soll es „Patienten und Behandelnde auf Augenhöhe bringen“ und dabei wiederum „einen wesentlichen Beitrag zu mehr Transparenz und Rechtssicherheit“ leisten, in dem es „das Recht für die Patientinnen und Patienten klarer und übersichtlicher“ regelt, damit sie „ihre wichtigsten Rechte möglichst selbst im Gesetz nachlesen können.“ Daran mangelte es nämlich bis dato, weil das Arzthaftungsrecht im Wesentlichen auf Richterrecht beruhte. Von seiner Regelung soll dagegen eine „Signalwirkung [...] von verbindlichen gesetzlich festgelegten Rechten und Pflichten“ ausgehen.

Ausgehend von diesen Prämissen soll, nachdem das Patientenrechtegesetz im Frühjahr 2013 in Kraft getreten ist, sein Jubiläum zum Anlass genommen werden, die einschlägige Rechtsprechung einmal näher zu sezieren. Wenn sie aus der Zeit davor ist, ist dies übrigens unschädlich, weil mit §§ 630a ff. BGB lediglich „die bisherigen richterrechtlich entwickelten Grundsätze des Arzthaftungs- und Behandlungsrechts gesetzlich im Bürgerlichen Gesetzbuch (BGB) in einem neuen Untertitel »Behandlungsvertrag« kodifiziert“ worden sind.

Aus dem breiten Spektrum ärztlicher Tätigkeiten und Verpflichtungen wird dabei die Aufklärungshaftung in den Fokus gerückt, weil sie Patienten eher zum Erfolg

verhilft und damit von (Krankenhaus-)Ärzten mehr gefürchtet wird. Bevor aber näher auf deren normative Erfordernisse eingegangen wird, bietet es sich zum besseren Verständnis der weiteren Ausführungen an, zuvor allgemein das Synallagma von Aufklärung und Einwilligung aufzuzeigen, das gemeinhin als „informed consent“ bezeichnet wird.

II. Informed consent

§ 630d Abs. 1 BGB sieht vor, bei der „Durchführung einer medizinischen Maßnahme, insbesondere eines Eingriffs in den Körper oder die Gesundheit, [...] die Einwilligung des Patienten einzuholen.“ Sie ist – nach den Motiven zum Patientenrechtegesetz [Bundestags-Drucksache 17/10488 S. 23/24] – „zur Wahrung des Selbstbestimmungsrechts des Patienten im Sinne der zivilrechtlichen Konkretisierung der Verfassungsgarantie auf freie Entfaltung der Persönlichkeit und auf Achtung der persönlichen Würde des Patienten“ vonnöten. Um aber wirklich, zumindest ansatzweise vom „mündigen Patienten auf Augenhöhe mit dem Behandelnden“ sprechen zu können, verlangt § 630d Abs. 2 BGB für die Wirksamkeit der Einwilligung, dass der Patient vom Behandelnden „vor der Einwilligung nach Maßgabe von § 630e Absatz 1 bis 4 aufgeklärt worden ist.“ Dieser „Anspruch des Patienten gegen seinen Behandelnden auf eine angemessene Aufklärung über die Tragweite, die Chancen und die Gefahren der medizinischen Maßnahme“ ist wiederum „Ausfluss seines Selbstbestimmungsrechts über seine Person.“ Damit geht § 630d Abs. 2 BGB von einem Synallagma zwischen Einwilligung und Aufklärung aus, das gemeinhin als informed consent bezeichnet wird.

Diesen Vorgaben schließt sich der BGH unisono an [BGH, Urt. vom 20. Dezember 2022 – Az.: VI ZR 375/21]: „Der Gesetzgeber hat die Einwilligung des Patienten in § 630d BGB geregelt. Danach ist der Behandelnde verpflichtet, vor Durchführung einer medizinischen Maßnahme, insbesondere eines Eingriffs in den Körper oder die Gesundheit, die Einwilligung des Patienten einzuholen. Gemäß § 630d Abs. 2 BGB

setzt die Wirksamkeit der Einwilligung voraus, dass der Patient [...] nach Maßgabe von § 630e Abs. 1 bis 4 BGB aufgeklärt worden ist. In § 630e BGB sind die vom Senat entwickelten Grundsätze zur Selbstbestimmungsaufklärung kodifiziert worden. Diese Grundsätze gelten inhaltlich unverändert fort [...]“ Damit kann bis hierhin festgehalten werden, dass es zur Wirksamkeit einer Einwilligung in einen ärztlichen (Heil-)Eingriff einer korrekten Aufklärung bedarf und in § 630e BGB wiederum die Anforderungen dafür, die zuvor von der Rechtsprechung entwickelt worden sind, in der Sache unverändert seit Frühjahr 2013 gesetzlich kodifiziert sind. Von Rechts wegen wird dabei übrigens nicht zwischen Privat- und Kassenpatienten unterschieden (§ 76 Abs. 4 SGB V).

Damit rückt § 630e BGB in den Fokus: Er statuiert unter seiner gesetzlichen Überschrift von ärztlichen „Aufklärungspflichten“ zunächst den Ausgangspunkt bzw. Grundsatz, dass nämlich „Patienten über sämtliche für die Einwilligung wesentlichen Umstände aufzuklären“ sind (§ 630e Abs. 1 Satz 1 BGB), bevor dies in seinen weiteren Regelungen näher ausdifferenziert wird. Dabei kommen in § 630e Abs. 1 BGB eher materielle, sprich inhaltliche Aufklärungsaspekte zur Sprache, während in § 630e Abs. 2 BGB die „formellen Anforderungen an eine ordnungsgemäße Aufklärung“ geregelt sind [5], um die es an dieser Stelle geht.

Dabei kann die Grenzziehung zuweilen nicht ganz trennscharf erfolgen. Wenn die Aufklärung gemäß § 630e Abs. 2 Satz 1 Nr. 3 BGB „für den Patienten verständlich sein“ muss, geht es zuvörderst um einen eher förmlichen Aspekt, dass man sich dabei nämlich tunlichst mit medizinischen Fachbegriffen zurückhält und sich vielmehr, soweit als möglich, einer laienge-rechten Allgemeinsprache bedient. Damit wird die Aufklärung aber zugleich inhaltlich verständlich, womit die Brücke zu materiellen Aufklärungsaspekten geschlagen ist. Wenngleich die genaue Abgrenzung damit zuweilen schwerfällt, wird im Folgenden dennoch an der geschilderten Differenzierung festgehalten, die sich wiederum an der gesetzlichen Systematik orientiert.

Schlussendlich ist es für die Wirksamkeit der Einwilligung freilich gleichgültig, ob formelle oder materielle Aufklärungsaspekte missachtet werden, weil die Wirksamkeit der Einwilligung gemäß § 630d Abs. 2 BGB voraussetzt, „dass der Patient [...] vor der Einwilligung nach Maßgabe von § 630e [...] aufgeklärt worden ist.“ Von daher nimmt das Gesetz selbst die geschilderte Differenzierung nicht explizit vor, die sich der Übersichtlichkeit und besseren Verständlichkeit wegen aber durchaus anbietet, um die Anforderungen an die ärztliche Aufklärungspflicht plastisch darzustellen.

III. Formelle Aufklärungsaspekte

Vor diesem allgemeinen Hintergrund geht es nunmehr um formelle Anforderungen an die Aufklärung, etwa deren Form und Zeitpunkt, die in § 630e Abs. 2 BGB geregelt sind. Dabei handelt es sich naturgemäß bloß um einen Überblick über die formelle Seite der ärztlichen Aufklärung, über die freilich Besonderheiten des jeweiligen Einzelfalls nicht in den Hintergrund geraten dürfen, auf die an dieser Stelle aber bestenfalls subkutan eingegangen werden kann. Im Ausgangspunkt gilt jedenfalls allgemein, „dass sich die Art und Weise sowie Umfang und Intensität der Aufklärung nach der jeweiligen Behandlungssituation richten“ muss [Bundestags-Drucksache 17/10488 S. 24]. Einmal mehr gilt der von Juristen geliebte und von Ärzten eher gefürchtete Satz: Es kommt drauf an. Damit könnte man im Grunde mit Ausführungen zu formellen Aufklärungsaspekten enden. Etwas mehr an juristischer Aufklärung soll aber schon noch kommen.

1. Persönlicher Aspekt

Zunächst regelt § 630e Abs. 2 Satz 1 Nr. 1 BGB den Adressaten der Aufklärungspflicht, sprich welche Person aufklären muss. Es muss entweder „durch den Behandelnden oder durch eine Person erfolgen, die über die zur Durchführung der Maßnahme notwendige Ausbildung verfügt.“ Gerade im Krankenhausbetrieb mit Schichtdiensten liegt es nahe, dass von der Delegation der Aufklärung regelmäßig Gebrauch gemacht wird.

a) Delegation der Aufklärung

Damit kommt es – orientiert am jeweiligen Einzelfall – entscheidend auf die Voraussetzungen für eine Delegation der Aufklärung an. Sie setzt voraus, dass man „über die zur sachgerechten Aufklärung notwendige Befähigung und damit über die für die Durchführung der Maßnahme adäquate fachliche Qualifikation“ verfügt [Bundestags-Drucksache 17/10488 S. 24]. Nähere Vorgaben dazu finden sich aber weder im Gesetz selbst noch in seiner Begründung. An der fachlichen Äquivalenz im Sinne des vom Arzthaftungsrecht geforderten Facharztstandard lässt sich ganz sicher nicht zweifeln, wenn beide Mediziner dieselbe Facharztausbildung erfolgreich absolviert haben. Umgekehrt fehlt es zweifelsohne daran, wenn sie in verschiedenen medizinischen Fachdisziplinen tätig sind. Deshalb hat, um ein Beispiel aus der gerade wiedergegebenen Gesetzesbegründung aufzugreifen, „etwa der Operateur über die Risiken der Operation einschließlich des mit der Operation verbundenen Risikos und ein Anästhesist über die Risiken der Narkose aufzuklären.“ Eine wechselseitige Delegation der jeweiligen Aufklärung ist dagegen von Rechts wegen unzulässig.

b) Organisationspflichten

Im Krankenhaus mit seiner hierarchischen Struktur auf Station geht es insbesondere um die Frage, ob die Aufklärung über Operationen auf nachgeordnete Ärzte delegiert werden darf und welche organisatorischen Vorkehrungen dafür zu treffen sind. Damit sah sich der BGH bereits im Jahre 2006 befasst [BGH, Urt. vom 7. November 2006 – Az.: VI ZR 206/05]. Dabei hat er die Übertragung der Aufklärung seitens des Chefarztes auf einen nachgeordneten (Stations-)Arzt nicht per se als illegitim angesehen, solange jedenfalls organisatorische Maßnahmen ergriffen werden, um eine ordnungsgemäße Aufklärung sicherzustellen und zu kontrollieren.

Dies schlussfolgert der BGH aus den „bei einer ärztlichen Arbeitsteilung bestehenden Kontroll- und Überwachungspflichten.“ Dabei sind „an die Kontrollpflicht des behandelnden Arztes, der einem anderen Arzt die Aufklärung überträgt, [...] strenge

Anforderungen zu stellen.“ Dazu gehört es, dass sich der Operateur vor der Operation „etwa in einem Gespräch mit dem Patienten über dessen ordnungsgemäße Aufklärung und/oder durch einen Blick in die Krankenakte vom Vorhandensein einer von Patient und aufklärendem Arzt unterzeichneten Einverständniserklärung vergewissert hat, dass eine für den medizinischen Laien verständliche Aufklärung unter Hinweis auf die spezifischen Risiken des vorgesehenen Eingriffs erfolgt ist.“

Relevant sind freilich die Ausführungen dazu, welche Organisationspflichten bereits im Vorfeld der von nachgeordneten (Stations-)Ärzten geführten Patientengespräche bestehen. Insofern muss es entsprechende klinikinterne Organisations- und Aufklärungsanweisungen geben. Im konkreten Fall kam aber hinzu, dass es sich um eine sehr seltene, vom aufklärenden Stationsarzt noch nicht selbst vorgenommene Operation handelte, „über deren Risiken er sich erst durch ein Studium der Fachliteratur informieren musste.“ Dabei verneint es der BGH zwar, „dass bei schwierigen und seltenen Eingriffen die Risikoaufklärung nur von dem Operateur selbst vorgenommen“ werden muss, verlangt aber zumindest, „dass für solche Eingriffe entweder eine spezielle Aufklärungsanweisung existiert oder jedenfalls gewährleistet ist, dass sich der Operateur auf andere Weise wie z.B. in einem Vorgespräch mit dem aufklärenden Arzt vergewissert, dass dieser den Eingriff in seiner Gesamtheit erfasst hat und dem Patienten die erforderlichen Entscheidungshilfen im Rahmen der Aufklärung geben kann.“ Für Routineeingriffe bleibt es hingegen dabei, dass allgemeine Aufklärungsanweisungen genügen, um die Aufklärung auf Station gemäß § 630e Abs. 2 Satz 1 Nr. 1 BGB delegieren zu dürfen.

Damit soll es mit formellen Aufklärungsanforderungen an dieser Stelle einstweilen sein Bewenden haben. Im nächsten Heft wird daran angeknüpft, wenn es um weitere Aspekte geht, etwa um den zeitlichen Zusammenhang zwischen Aufklärung, Einwilligung und Eingriff. ◀

*Wird fortgesetzt.
Verfasser: Prof. Dr. iur. Matthias Krüger, München,
matthias.krueger@jura.uni-muenchen.de*

Roboterassistierte Eingriffe bei älteren Patienten

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.

Größere urologische Eingriffe, wie z.B. radikale Zystoprostatektomie oder letztendlich auch Prostataadenomenukleation, besonders wenn offen durchgeführt, erfordern vom Patienten einen gewissen Allgemeinzustand, um sich dem Eingriff unterziehen zu können. Minimal-invasive Methoden haben das Potenzial, diese Ansprüche zu senken. Wir präsentieren zwei klinische Fälle von älteren Patienten, die sich roboter-assistierten Eingriffen mit guten Ergebnissen unterzogen haben.

Methode

Die hier präsentierten Fälle stammen von Patienten höheren Alters, die in unserer Klinik in den letzten zwei Jahren behandelt und bei denen roboterassistierte Operationen durchgeführt wurden. In der Dis-

kussion besprechen wir nachfolgend aktuelle Literaturquellen.

Ergebnisse

Fall 1: Ein 87-jähriger, multimorbider (Z.n. ACVB-Operation mit Grafts auf RIA, R. diagonalis und RCx vor 22 Jahren, Z.n. multiplen Interventionen und Stents in RIVA und RIVP) Patient hat sich, wegen benigner Prostatahyperplasie (**Abb. 1**) mit Restharnbildung von 300 ml, einer roboterassistierten Prostataadenomenukleation (Größe 120 g) mit Cystofix- und protektiver DJ-Katheter-Anlage beidseits unterzogen. Der perioperative, sowie postoperative Verlauf war bis auf eine asymptomatische Hyponatriämie am 3. postoperativen Tag, die substituiert wurde, unauffällig. Das Zystogramm war ohne Nachweis einer Extravasation, weshalb der Dauerkatheter am 5. und die DJ-Katheter am 7. postope-

rativen Tag entfernt wurden. Nach der Entfernung des Dauerkatheters und letztendlich auch des Cystofix-Katheters erfolgte eine Spontanmiktion mit einer guten Uroflowmetrie und ohne Restharnbildung. Der Patient wurde am 12. postoperativen Tag in gutem Allgemeinzustand entlassen.

Fall 2: Ein 90-jähriger Patient mit einer rezidivierenden Makrohämaturie aufgrund eines bioptisch gesicherten myoinvasen, schlecht differenzierten, teilweise squamösen Urothelkarzinoms der Harnblase pT2 G3 (**Abb. 2**) hat sich einer roboter-assistierten radikalen Zystoprostatektomie mit pelviner Lymphadenektomie und Ureterokutaneostomie beidseits unterzogen. Der perioperative Verlauf war unauffällig. Postoperativ entwickelte der Patient am 5. postoperativen Tag eine Diarrhoe bei pseudomembranöser Kolitis mit dem Nachweis des Clostridium difficile Toxins A/B, die eine Therapie mit Metronidazol notwendig machte. Der Patient wurde am 8. postoperativen Tag in gutem Allgemeinzustand (Nieren sonographisch nicht gestaut) entlassen.

Der Patient ist seit der Operation (vor 2 Jahren) mit MJ-Katheter beidseits, welche regelmäßig gewechselt werden, versorgt.

Neun Monate nach der Operation wurde der Patient notfallmäßig wegen einer Urosepsis mit *Klebsiella pneumoniae* und *Enterococcus faecalis* bei okkludiertem MJ-Katheter im linken Harnleiter aufgenommen und mit intravenöser antibiotischer Therapie behandelt. Weitere Aufnahmen waren seitdem nicht notwendig.

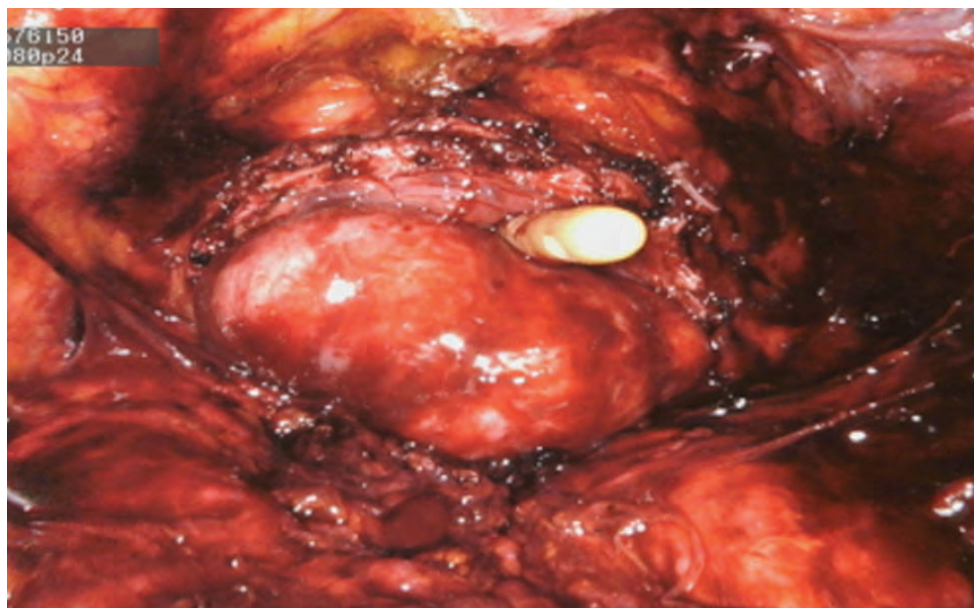


Abb. 1: Prostatahyperplasie 120 g, großer Mittellappen.

Diskussion

Die demographische Entwicklung in entwickelten Ländern zeigt eine Populationsalterung – z.B. in Deutschland ist der Anteil Menschen, die 80 Jahre oder älter waren, vom Jahre 1970 bis 2018 mehr als 3-fach gestiegen, und zwar von 1,9 auf 6,4% [1]. Diese Entwicklung bringt negative Konsequenzen, nicht nur in der Wirtschaft, sondern auch im Gesundheitssystem. Aufgrund dessen steigt die Nachfrage nach operativen Eingriffen in dieser Altersgruppe mit oft gebrechlichen Patienten mit erhöhtem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko.

Da das biologische Alter sich vom Kalenderalter wesentlich unterscheiden kann, wurden mehrere Punktesysteme zur Beurteilung des intra- sowie postoperativen Risikos bei älteren Patienten eingeführt. Hinsichtlich der Prostatakarzinombehandlung empfiehlt z.B. „The International Society of Geriatric Oncology“ zuerst eine

Stratifizierung der Patienten mittels G8 (Geriatric 8) in der Kombination mit mini-COG und je nach dem, die Auswahl der Behandlungsstrategie [2]. Als Alternative bei nicht onkologischen Patienten kann die „Clinical Frailty Scale“ (CFS) benutzt werden [3]. Diese Scoring Systeme sind aussagekräftiger als die konventionell benutzte Klassifikation der „American Society of Anesthesiologists“ (ASA).

Bisher wurden mehrere Artikel über roboterassistierte Eingriffe (nicht nur in der Urologie, sondern auch in der Allgemeinchirurgie [4] oder Gynäkologie [5]) bei älteren Patienten publiziert. In der Urologie haben sich die meisten Patienten einer roboterassistierten radikalen Prostatektomie unterzogen. Die Daten zeigen eindeutig, dass diese Eingriffe bei ausgewählten Patienten kein erhöhtes Risiko mit sich bringen [6,7] und dass die funktionellen Ergebnisse mit jüngeren Patienten vergleichbar sind [8].

Schlussfolgerung

Mit der Entwicklung der demographischen Kurve und damit zusammenhängender Populationsalterung ist zu erwarten, dass immer mehr Patienten im fortgeschrittenen Alter auch operiert werden müssen. Da die Patienten oft gebrechlich sind und es an Funktionsreserven mangelt, profitieren diese von minimal-invasiven Eingriffen. Wie dokumentiert, sind roboterassistierte Operationen in erfahrenen Händen mit entsprechender Expertise eine sichere und schonende Modalität für die Behandlung urologischer Krankheiten. Dies wird in Zukunft eine wichtige und herausragende Rolle spielen. ◀

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

Literatur:

- [1] Bundeszentrale für politische Bildung. Bevölkerung nach Altersgruppen und Geschlecht [Internet]. bpb.de. 2020 [zitiert 3. Juni 2024]. Verfügbar unter: <https://www.bpb.de/kurzknapp/zahlen-und-fakten/soziale-situation-in-deutschland/61538/bevoelkerung-nach-altersgruppen-und-geschlecht/>
- [2] Boyle HJ, Alibhai S, Decoster L, Efsthathiou E, Fizazi K, Mottet N, et al. 2019. Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. *Eur J Cancer*.116:116–36.
- [3] Rockwood K, Theou O. 2020. Using the Clinical Frailty Scale in Allocating Scarce Health Care Resources. *Can Geriatr J*. 23(3):254–9.
- [4] Ceccarelli G, Andolfi E, Biancifarina A, Rocca A, Amato M, Milone M, et al. 2017. Robot-assisted surgery in elderly and very elderly population: our experience in oncologic and general surgery with literature review. *Aging Clin Exp Res*. 29(S1):55–63.
- [5] Aloisi A, Tseng JH, Sandadi S, Callery R, Feinberg J, Kuhn T, et al. 2019. Is Robotic-Assisted Surgery Safe in the Elderly Population? An Analysis of Gynecologic Procedures in Patients ≥65 Years Old. *Ann Surg Oncol*. 26(1):244–51.
- [6] Sharma G, Shah M, Ahluwalia P, Dasgupta P, Challacombe BJ, Bhandari M, et al. 2022. Perioperative outcomes following robot-assisted partial nephrectomy in elderly patients. *World J Urol*. 40(11):2789–98.
- [7] Islamoglu E, Aksaray EE, Tas S, Ari O, Boga MS, Ates M, et al. 2023. Elderly Patients' Outcomes After Robot-Assisted Radical Prostatectomy: A Single Center Experience. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*. 33(11):1097–101.
- [8] Shikanov S, Desai V, Razmaria A, Zagaja GP, Shalhav AL. 2010. Robotic Radical Prostatectomy for Elderly Patients: Probability of Achieving Continence and Potency 1 Year After Surgery. *J Urol*.183(5):1803–7.



Prof. Dr. med.
Vahudin Zigor,
Chefarzt
Klinik für Urologie,
Kinderurologie und
roboterassistierte
minimalinvasive
Urologie, Sozial-
stiftung Bamberg.

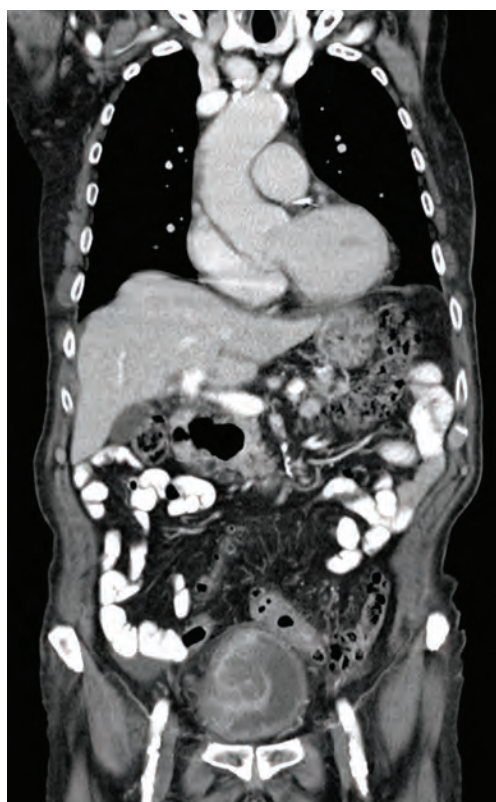


Abb. 2: CT des Abdomens und des Beckens mit KM in koronarer Ebene – myoinvasives Urothelkarzinom der Harnblase pT2 G3.

TIERSCHUTZ HAT ZUKUNFT MIT IHREM TESTAMENT



Gemeinsam setzen wir uns für Tierheime ein, für Straßentiere im Ausland, für Alternativen zu Tierversuchen und für mehr Tierschutz in der Landwirtschaft.



Bestellen Sie jetzt kostenfrei unseren Erbschaftsratgeber. Wir unterstützen Sie dabei, Ihren Nachlass nach Ihren Wünschen zu gestalten, ein rechtssicheres Testament zu verfassen und die Versorgung Ihrer Haustiere sicherzustellen.



Deutscher Tierschutzbund e.V.
Nadine Naoumi
Telefon: 0228 60496-512
E-Mail: testament@tierschutzbund.de
Webseite: www.tierschutzbund.de/erbschaft

Spendenkonto: DE88 3705 0198 0000 0404 44
Sparkasse KölnBonn

Prospektive Fall-Kontroll-Studie zu oxidativem Stress bei Nierensteinbildnern

Die Assoziation der Pathophysiologie der Nierensteinbildung und erhöhtem oxidativen Stress (OS) wurde selten untersucht. In der Fall-Kontroll-Studie wurde der 8-Hydroxydesoxyguanosin (8-OHdG)-Spiegel im 24-h-Sammelurin bei Patienten mit Urolithiasis gemessen und mit steinfreien Kontrollprobanden verglichen. Gemessen wurden auch der Harnsäure-, Calcium-, Oxalat- und Citratspiegel im 24-h-Sammelurin bei Patienten mit Steinkrankheit und ihre Beziehung mit 8-OHdG-Spiegel im Urin untersucht.

Zur Bewertung des Vorkommens von OS sollten die 8-OHdG-Harnspiegel bei Urolithiasis-Patienten mit denen bei steinfreien Kontrollen verglichen werden. Untersucht wurde auch die Assoziation verschiedener metabolischer Parameter im Urin mit dem 8-OHdG-Spiegel.

Von 86 die Einschlusskriterien für die Studie erfüllenden Patienten gingen 75 Fälle in die endgültige Analyse ein. Mit ebenfalls 75 steinfreien Kontrollen bestand ein gleiches Geschlechterverhältnis sowie gleiches Alter und gleicher BMI. Der mittlere BMI der Fälle

und Kontrollen betrug $23,34 \pm 3,33$ kg/m² bzw. $24,09 \pm 2,90$ kg/m².

Das 24-h-Urinvolumen und der Kreatininspiegel waren zwischen Fällen und Kontrollen nicht signifikant unterschiedlich. Der mediane 8-OHdG-Spiegel im 24-h-Sammelurin war bei den Fällen signifikant höher als bei den Kontrollen (7,6 vs. 3,7 µg/g Kreatinin; $p < 0,000$). Bei den Fällen bestand eine signifikante Assoziation zwischen dem 8-OHdG (µg/g Kreatinin)-Harnspiegel und wiederholter Steinbildung ($7,0 \pm 3,1$ vs. $12,6 \pm 14,9$, $p = 0,016$).

Ein 8-OHdG (µg/g Kreatinin)-Wert von 5 oder darüber war geeignet, Nierensteinkrankheit Patienten von

Kontrollen mit der Sensitivität und eine Spezifität von jeweils 84%. Der positive prädiktive Wert, der negative prädiktive Wert und die Testgenauigkeit des 8-OHdG betrugen 84%. Bei den Fällen bestand eine positive Korrelation zwischen dem 8-OHdG (µg/g Kreatinin)- und dem Oxalatspiegel. In multivariater Analyse, war der Oxalatspiegel im 24-h-Sammelurin ein unabhängiger Prädiktor des 8-OHdG-Spiegels (µg/g Kreatinin). Red. ◀

Manoharan V, Sharma G, Devana SK, et al. 2024. A prospective case-control study on the evaluation of oxidative stress in renal stone formers. Urolithiasis 52:18.

• Erhöhter OS ist mit Urolithiasis signifikant assoziiert; sogar bei Patienten ohne Komorbiditäten.

• Ein erhöhter Spiegel an 8-OHdG war eng mit dem Oxalatspiegel im Urin korreliert, was weiter für eine Rolle von Hyperoxalurie als Ursache von OS bei diesen Patienten spricht.

• In Zukunft könnten Medikationen, die den OS vermindern, eine Rolle bei der Verhinderung von Steinrezidiven zukommen.

Vergleich der Harnableitung bei Patienten mit Prostatafistel vs. lokalisiertem Strahlenschaden nach PCa-Strahlentherapie

Bei Patienten die sich aufgrund eines lokalisierten Strahlenschadens (lokalisiert; n=29) nach Prostatakrebs (PCa)-bedingter Strahlentherapie (ST) oder aufgrund einer Prostatafistel (Fistel; n=40) einer Harnableitung (HA) unterzogen haben, wurden deren Besonderheiten und Ergebnisse verglichen.

In der Fistel-Gruppe war auch Fistelbildung außerhalb des Harntrakts (rektal, Weichgewebe, Schenkel, Schambeinfuge und Nekrose rings um die Prostata) einbezogen. Die Lokalisiert-Gruppe hatte vielfältige Probleme; alle auf den Harntrakt begrenzt.

Operationsvariable

41 Patienten erhielten die HA durch ein Ileum-Conduit. Danach kamen 21 Fälle mit einem rechten Colon-Pouch und 7 Fälle mit einem Colon-Conduit. Bei der Lokalisiert-Gruppe war die Rate an rechtem Colon-Pouch höher (16 vs. 5, $p = 0,043$), die Rate an abdomino-perinealen Resektionen geringer (5 vs. 18, $p = 0,007$) und die Operationsdauer länger (515,7 vs.

414,2 Minuten, $p = 0,017$). Die Zystektomie erfolgte in beiden Gruppen nahezu durchgängig. Der am häufigsten (bei 60 Patienten) gleichzeitig durchgeführte Eingriff war ein Omentum-Flap.

Primärergebnisse

Clavien-Dindo-Komplikationen ≥ 3 traten in der Fistel-Gruppe (13) anteilmäßig häufiger auf als in der Lokalisiert-Gruppe (8), $p = 0,027$. In der Fistel-Gruppe bestand der Trend zu vermehrter Wiederaufnahme (12 vs. 11) und Nachoperation (7 vs. 5).

Sekundäre Ergebnisse

Das Überleben unterschied sich bei beiden Gruppen nicht und betrug

85,5% nach einem medianen Follow-up von 665 Tagen. Drei Patienten starben innerhalb von 90 Tagen nach der Operation und sieben starben während des Follow-up aus verschiedener Ursache. Postoperative pelvine Abszesse waren in der Fistel-Gruppe (13) höher als in der Lokalisiert-Gruppe (3), $p < 0,001$ und erforderten eher eine operative Intervention. Auch langfristige operative Komplikationen unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht. Red. ◀

Myers JB, Hernandez BS, McCormick B, et al. 2024. Comparison of urinary diversion in patients with prostatic fistula to those with localized radiation injury after radiotherapy for the treatment of prostate cancer. UROLOGY 183: 256–263.

• Patienten mit Prostatafistel nach einer Strahlentherapie bei PCa, die sich der Harnableitung unterzogen, hatten längere und komplizierte Operationen sowie eine höhere Komplikationsrate, – insbesondere postoperative Beckenabszesse – als Männer mit lokalisiertem Strahlenschaden.

• Es ergab sich keine Auswirkung auf das langfristige Überleben.

Häufigkeit und Risikofaktoren für Harninkontinenz nach Operation eines Oberschenkelhalsbruchs

• Bei älteren Patienten ist das Vorkommen von Harninkontinenz nach Operation eines Oberschenkelhalsbruchs von Bedeutung.

• Die Behandlungsprotokolle von älteren Patienten, die sich der Operation eines Oberschenkelhalsbruchs unterziehen, sollten akuten Harnverhalt und Harntraktinfektionen berücksichtigen, um die Häufigkeit von Harninkontinenz zu vermindern oder zu verhindern.

Der Beitrag des postoperativen Prozesses zur Entwicklung oder Verschlechterung von Harninkontinenz (HI) nach der Operation eines Oberschenkelhalsbruchs (OOB) ist nicht bekannt. In dieser Studie war beabsichtigt, Inzidenz und Verschlechterung von HI und deren Risikofaktoren unter älteren Patienten, die sich der Operation eines Oberschenkelhalsbruchs unterzogen haben, festzustellen.

In die prospektive Kohortenstudie waren Patienten (≥ 75 Jahre) eingeschlossen. Alle hatten einen Oberschenkelhalsbruch, der eine operative Behandlung erforderte. Eine HI wurde anhand der ersten beiden Fragen des International Consultation on Incontinence Questionnaire - Short Form (ICIQ-SF) zu Baseline und an den Tagen 30 (± 3 Tage) und 90 (± 3 Tage) nach der OOB ermittelt.

Vorliegen und Häufigkeit von Harninkontinenz

Von 94 Patienten ohne HI zu Baseline, entwickelten 58 HI zwischen den Tagen 0 und 30. Nach 90 Tagen hatten 49 der 94 Patienten ohne HI zu

Baseline eine HI entwickelt. Es resultierte eine HI-Inzidenz von 52,1% gegenüber 62,1% zu Baseline.

Entwicklung einer vorbestehenden Harninkontinenz

Bei 146 (59,1%) Patienten kam es bis zu 30 Tage nach der Operation zur Verschlechterung der HI. Zu diesem Zeitpunkt berichteten 130 (52,4%) Patienten die Verschlechterung der HI-Frequenz und 125 (50,6%) berichteten eine erhöhte Menge an Urinverlust. Nach 90 Tagen war der Anteil Patienten mit HI-Verschlechterung geringfügig weiter angewachsen. Der mediane ICIQ-SF-Score stieg von 6,00 Punkten zu Baseline auf 11,0 Punkte 30 Tage

und auf 12,0 Punkte 90 Tage nach der OOB-OP.

Risikofaktoren für Inzidenz und Verschlechterung von HI

In a multivariaten Modell war akuter Harnverhalt signifikant mit einem zweifach erhöhten Risiko der UI-Entwicklung assoziiert ($p=0,006$). Auch ein Alter (≥ 80 Jahre) erhöhte das HI-Risiko um fast das Doppelte. Eine Harntraktinfektion war 90 Tage nach der OOB signifikant mit HI-Verschlechterung assoziiert.

Red. ◀

Arroyo-Huidobro M, López de la Fuente J, Riera Pagespetit M, et al. 2024. Incidence of urinary incontinence after hip fracture surgery and associated risk factors: a prospective study. BMC Geriatrics 24:3

OAB „trocken“: Hochdosierte Vitamin-D-Supplementierung vs. Solifenacin oder Standard-Urotherapie

Untersucht wurden Effektivität und Sicherheit einer hochdosierten Vitamin-D-Supplementierung (VDS) plus Standard-Urotherapie (SU) in der Behandlung einer überaktiven Blase (OAB) „trocken“ bei Kindern.

• Eine hochdosierte Vitamin-D-Substitution plus Standard-Urotherapie war in der Behandlung von einer überaktiven Blase „trocken“ bei Kindern effektiv und wurde gut vertragen.

• Das lässt auf das Potenzial als neue Therapieoption für diesen Patientenkreis schließen.

In der klinischen Studie wurden 303 Patienten randomisiert. Sie erhielten 8 Wochen eine hochdosierte VDS plus SU (VDS-SU-Gruppe; $n=100$), Solifenacin (5-10 mg/d) plus SU (SOL-SU-Gruppe; $n=102$), oder SU alleine (SU-Gruppe; $n=101$). Primäresultat war die Reduktion des Harmlass/Tag (HI/d).

Primäresultate

Die Interventionsdauer von T0 bis T2 betrug in der VDS-SU-Gruppe von 16:00 bis 9:00 Uhr, in der SOL-SU-Gruppe von 15:00 bis 11:00 Uhr und in der SU-Gruppe von 16:00 bis 13:00 Uhr. Die HI/d-Veränderung war mit VDS-SU nach 8 Wochen größer als mit SOL-SU (median 3,0; $p<0,001$) und SU alleine (median 4,0; $p<0,001$).

Sekundäresultate

Nur in der VDS-SU-Gruppe hatten der mittlere und maximale Drang-Score bis T2 signifikant abgenommen. In der VDS-SU- und SOL-SU-Gruppe kam es im Vergleich zur SU-Gruppe zu einer vermehrten Reduktion der Nykturie-Häufigkeit. Ferner wurden in der VDS-SU-Gruppe weitergehende Verbesserungen der Lebensqualität und dem pediatric lower urinary tract symptom (PLUTS)-Score als in der SOL-SU- und SU-Gruppe registriert. Kein signifikanter Unterschied bestand zwischen der SOL-SU- und SU-Gruppe. An T2 war der Spiegel (SD) des 25(OH)D in der VDS-SU-Gruppe mit 34,56 (8,33) ng/ml, höher als der Spiegel von vor der Behandlung (22,59 (5,23) ng/ml; $p<0,001$).

Sicherheit

Unter 70 (23%) behandlungsbezogenen unerwünschten Ereignissen (uE) führten nur vier zum Behandlungsabbruch. Keines war schwerwiegend oder benötigte die Hospitalisierung. Alle unerwünschten Ereignisse wurden als mild oder moderat eingestuft. Am häufigsten traten Konstipation (21,7%), Mundtrockenheit (17,6%), Kopfschmerzen (9,3%) und Fatigue (8,3%) auf. Fälle von Schwindel (1%) waren ZNS-bezogene behandlungsbezogene uE. In der SOL-SU-Gruppe traten Konstipation, Mundtrockenheit und Kopfschmerzen am häufigsten auf. Red. ◀

Chen H, Zhang Z, Wu S, et al. 2024. Efficacy and safety of high-dose vitamin D supplementation vs solifenacin or standard urotherapy for overactive bladder dry in children: A randomized clinical trial. J Urol 211:26–36.

Kann Patienten, die sich perkutaner Nephrolithotomie unterziehen, sicher weiter Aspirin gegeben werden?

Bei Patienten unter chronischer Aspirin-Therapie, die sich einer perkutanen Nephrolithotomie (PCNL) unterziehen, sollten die perioperativen Ergebnisse mit und ohne Absetzen der Aspirin-Einnahme bewertet werden. Nach den Richtlinien der American Urological Association stellen Anti-Koagulation und eine antithrombozytäre Therapie aufgrund des Blutungsrisikos Kontraindikationen für eine PCNL dar. Allerdings besteht bei periprozeduralem Absetzen von Aspirin ein potentiell erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

Patienten mit chronischer Aspirin-Anwendung, die sich einer PCNL unterzogen haben, wurden stratifiziert nach fortgesetzter Einnahme oder >5 Tage präoperativem Aspirin-Absetzen retrospektiv nachbeurteilt. Hämatologische Komplikationen, Transfusionen und Thrombose-Komplikationen wurden mit logistischer Regression bewertet.

Studienpopulation

Von 325 Patienten mit anhaltender Aspirin-Therapie, die sich der PCNL unterzogen, setzten 240 Aspirin ab und 85 führen mit der Therapie fort. Die Gruppen mit abgesetzter und fortlau-

fender Aspirin-Einnahme unterschieden sich nicht bedeutend bezüglich Geschlecht, Alter, Komorbiditäten, Steinlokalisation, Hounsfield-Einheiten auf der präoperativen Bildgebung und dem Guy's Stein-Score.

Ergebnisvergleiche +/-Aspirin

Keine signifikanten Unterschiede wurden bei Hämoglobin-Veränderungen, dem Blutverlust, der Transfusionshäufigkeit, verändertem Kreatinin, Thrombose-Komplikationen und Wiedereinweisung oder Notaufnahme innerhalb von 30 Tagen registriert.

Bei Patienten mit fortgesetzter Aspirin-Einnahme dauerte der Krankenhausaufenthalt länger (1,6 vs. 1,9 Tage;

$p=0,03$). Als unabhängige Variable, die mit weitergeführter Aspirin-Einnahme im Zusammenhang standen wurden mittels univariater logistischer Regression der Body Mass Index, der American Society of Anesthesiologists (ASA)-Score, eine kardiovaskuläre Indikation für die Aspirin-Anwendung, „schwarze Rasse“ und der Raucherstatus identifiziert. Mit zusätzlicher Medikation zur Antikoagulation traten vermehrt postoperative hämatologische Komplikationen auf (Odds Ratio 2,9, $p=0,04$). Red. ◀

Agrawal-Patel S, Brar H, Elia M, et al. 2024. Is it safe to continue aspirin in patients undergoing percutaneous nephrolithotomy? Urology 183: 32–38.

- Die Fortsetzung der Aspirin-Anwendung führte bei Patienten, die sich einer perkutanen Nephrolithotomie unterziehen, nicht zur Erhöhung von postoperativen Komplikationen.

- Patienten unter einer zusätzlichen Antikoagulationsmedikation haben das Risiko hämatologischer Komplikationen zu gewärtigen.

BMI und BPH korrelieren mit der Diversität des Harnmikrobioms und LUTS-Symptomen bei Männern

In der Blase und dem gesamten unteren Harntrakt wurden in verschiedenen Studien Bakterien und anderen Mikroben ohne Vorliegen einer Infektion nachgewiesen. Der bei Frauen beschriebene Zusammenhang zwischen dem Urinmikrobiom und Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS), war bisher keiner größeren Kohorte Männer bestätigt worden.

In einer Untergruppe von 500 Männern (Alter: 65 bis 90 Jahre) der Osteoporotic Fractures in Men (MrOS)-Studie wurde das Urinmikrobiom und dessen Assoziation mit LUTS analysiert. Alle Teilnehmer lieferten eine Probe des Morgenurin (zweite Entleerung) ab und füllten eine LUTS Feststellung anhand des International Prostate Symptom Score (IPSS) aus. Etwas über die Hälfte der Teilnehmer (55,8%) hatte einen IPSS von 7 oder darunter (keine oder milde LUTS). Der Rest hatte einen Score >7 (moderat bis schwere LUTS).

Die Analyse der relativ großen Kohorte älterer Männer ergab eine beträchtliche Heterogenität des männ-

lichen Urinmikrobioms mit enormer Interindividualität der beteiligten Mikroben. Es wird von *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Prevotella* und *Finegoldia* dominiert.

Ein hauptsächlicher Befund der Studie ist die signifikante Assoziation zwischen dem BMI und der Zusammensetzung des männlichen Urinmikrobioms. Daraus ergibt sich, dass Männer mit vergleichbarem BMI eine ähnliche Zusammensetzung des Urinmikrobioms aufweisen, und sich dadurch von Männern mit einem anderen BMI unterscheiden. Ferner ist der BMI auch mit spezifischen Genera verbunden. Die relative Häufigkeit von *Corynebacterium*, *Sta-*

phylococcus und *Streptococcus* war bei normal-, übergewichtigen und adipösen Männern signifikant unterschiedlich. Die Häufigkeit aller drei war bei adipösen Männern verringert und bei Normalgewicht erhöht.

In den Analysen zeichnete sich eine komplexe Beziehung zwischen BMI, BPH, LUTS und der Alpha-Diversität ab. Zwischen dem gesamten LUTS-Score und der Zusammensetzung des Urinmikrobioms wurde kein signifikanter Zusammenhang identifiziert. Red. ◀

Bowie KR, Garzotto M, Orwoll E, Karstens L, 2024. BMI and BPH correlate with urinary microbiome diversity and lower urinary tract symptoms in men. bioRxiv Preprint. doi: 10.1101/2023.12.14.571758.

- Bei Männern besteht eine beträchtliche individuelle Vielfaltigkeit des Urinmikrobioms, die mit dem Vorliegen und der Art von LUTS zusammenhängen kann.

- Zwischen dem BMI, einer BPH und der Diversität des Urinmikrobioms besteht eine komplizierte Verbindung, die mit der Schwere von irritativen und obstruktiven Symptomen korreliert.

Opioid-induzierter Androgenmangel: Hämatokritwerte verstärken Blutdruckreaktionen auf eine Testosterontherapie

• Der Einfluss einer TRT auf den Blutdruck wurde durch den Hämoglobinspiegel, den Hämatokrit und den BMI deutlich verstärkt.

• Das Ausmaß des Blutdruckanstiegs stand hauptsächlich mit dem Anstieg des Hämatokrit-Spiegels im Zusammenhang.

• Männer mit OPIAD insbesondere solche mit Adipositas oder Erythrozyten im oberen Normalbereich sind während einer TRT anfälliger für einen erhöhten systolischen Blutdruck am Tag und sollten sorgsam überwacht werden.

Die Studie diente der Untersuchung des Effekts einer Testosteronausgleichstherapie (TRT) auf den Blutdruck (BP) bei Opioid-behandelten Männern mit relativem Hypogonadismus (Opioid-induziertem Androgenmangel, OPIAD) und ob der Effekt der TRT auf den Blutdruck durch die Körperzusammensetzung, den Spiegel roter Blutkörperchen oder die Intima-Media-Dicke der Carotis (cIMT) modifiziert wird.

Männer (>18 Jahre) unter Opioid-Behandlung und einem Gesamttestosteron <12 nmol, wurden in zwei Gruppen mit entweder TRT oder Placebo randomisiert. Zu Baseline und nach 6 Monaten wurden Blutproben abgenommen, anthropometrische Daten erfasst, der Office-Blutdruck (OBP) und der 24-h ambulante Blutdruck gemessen sowie die Karotis sonographisch untersucht.

TRT versus Placebo

Der OSBP nahm in der TRT-Gruppe um 6,2 mmHg zu und verringerte sich in der Placebogruppe um 7,0 mmHg ($p=0,01$). Beim ODBP waren es 0,6 mmHg bzw -3,9 mmHg ($p=0,09$). Die Veränderung des Tages-SBP im

Studienvorlauf unterschied sich zwischen der TRT- und Placebogruppe um 5,2 mmHg ($p=0,134$). Unter der TRT nahm der BMI im Vergleich mit Placebo zu: Die mittlere Differenz betrug 0,9 kg/m² ($p=0,075$). Höhere Testosteronspiegel unter der TRT waren mit einem höheren roten Blutbild und unveränderten Lipidspiegeln assoziiert. Die TRT beeinträchtigte die cIMT im Vergleich zu Placebo nicht.

Subgruppenanalyse

Der BMI, der Hämatokrit (Hkt), das Hämoglobin (Hb) oder die cIMT wirkten sich nicht auf den Effekt der TRT auf den OBP aus. Der Effekt der TRT auf den Tages-SBP wurde durch die Baseline-Werte des BMI, des Hkt und des Hb positiv modifiziert (alle $p=0,019$) (Abb.). Bei Männern mit einem Ba-

seline-BMI oberhalb des Medians in der Studie (30,7 m²/kg), nahm der Tages-SBP in der TRT-Gruppe um 17,6 mmHg ($p=0,002$) und in der Placebogruppe um 0,4 mmHg ($p=0,864$) zu. Bei Teilnehmern mit einem Baseline-Hkt oberhalb des Medians in der Studie (43%), stieg der Tages-SBP um 8,4 mmHg ($p=0,09$) in der TRT-Gruppe und sank um -2,3 mmHg ($p=0,564$) in der Placebogruppe. Vergleichbare Veränderungen des SBP hatten Männer mit einem Baseline-Hb von mehr als 8,7 mmol/l. er. Der SBP stieg in der TRT-Gruppe um 11,2 mmHg ($p=0,041$) an und fiel in der Placebogruppe ab -2,9 mmHg ($p=0,367$). Bei in der Nacht gemessenem Blutdruck, zeigte nur die cIMT eine signifikante Interaktion mit der Assoziation zwischen TRT und BP.

Mit der Erhöhung des systolischen Blutdrucks assoziierte Variable

Bei allen Teilnehmern waren Δ BMI, Δ Hb und Δ Hkt mit einer Erhöhung des Tages-SBP assoziiert. Wurde die Regressionsanalyse mit der TRT und der Placebogruppe wiederholt, verlor sich die statistische Signifikanz für alle Variablen. Δ Hb und Δ Hkt standen nur in der TRT-Gruppe mit einem erhöhten OSBP in Verbindung. Eine Erhöhung des OSBP um 10 mmHg war mit einer Erhöhung des Hkt von 0,3% Punkten ($p=0,01$) und einer Erhöhung des Hb um 0,8 mmol/l ($p=0,05$) assoziiert.

Red. ◀

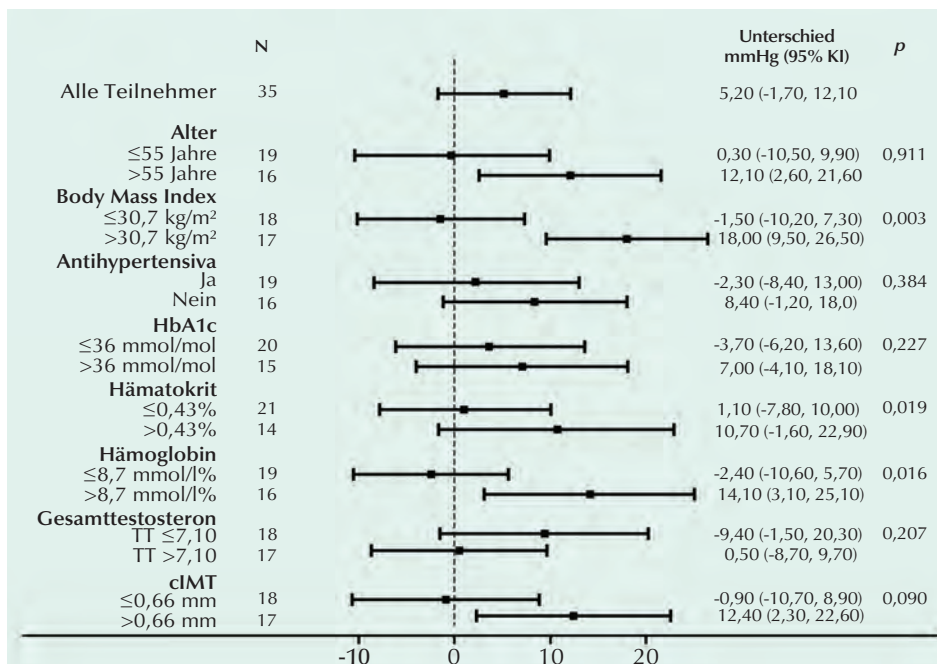


Abb.: Subgruppenanalyse der Reaktion des Tages-SBP auf die Testosteronsubstitutionstherapie (TRT) vs. Placebo, stratifiziert nach Medianwerten von Baseline-Charakteristika.

Olesen TB, Glintborg D, Jøhnk F, et al. 2024. Blood pressure responses to testosterone therapy are amplified by hematocrit levels in opioid-induced androgen deficiency: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Hypertens 42:893–901.

Testosterontherapie bei Männern mit klassischem versus funktionellem Hypogonadismus

Klassischem Hypogonadismus (KH) aufgrund Hodenschädigung oder einer dysregulierten hypothalamisch-hypophysär-testikulären Achse steht der funktionelle Hypogonadismus (FH) mit grenzwertig niedrigem Testosteron (T) infolge des Alters und/oder Begleiterkrankungen wie Diabetes, Adipositas und/oder metabolischem Syndrom entgegen. Zur longitudinalen Effektivität und dem klinischen Nutzen einer Testosterontherapie (TTh) zur Besserung eines FH gibt es kaum langfristigen Daten. Die umfassende kontrollierte Real-World-Langzeitregisterstudie mit Patienten, die ein Spektrum hypogonadaler Ätiologien abdecken, bietet ein robustes, auf Untersuchungen begründetes Paradigma.

Das 9-Jahres-Register umfasste 650 Patienten (entspricht 4.362 kumulative Behandlungsjahre). Darunter waren 188 Patienten mit FH-Diagnose (mittleres Alter $42,3 \pm 11,3$ Jahre) und 462 Männer mit klassischem Hypogonadismus. Letztere Kohorte umfasste 266 Männer mit primärem Hypogonadismus (PH, mittleres Alter $34,0 \pm 11,7$ Jahre) und 196 Männer mit sekundärem Hypogonadismus (SH, mittleres Alter $31,9 \pm 12,0$ Jahre). Die Behandlung erfolgte über die gesamte Kohorte einheitlich mit intramuskulärer Administration von Testosteronundecanoat (TU 1000 mg) (Nebido®).

Gesamt- und freies T-Spiegel

Unter der Testosterontherapie kehrte der Gesamt-T-Spiegel während des ersten Jahres in den physiologischen Bereich zurück. Dieser Wert wurde über die gesamte Behandlungsdauer beibehalten. Der Spiegel des freien T wurde im ersten Behandlungsjahr ebenfalls wieder in den physiologi-

schen Bereich gebracht und dieser Wert verblieb in dem Bereich während der 9-jährigen Nachbeobachtung und darüber hinaus.

Anthropometrische Parameter

Sowohl bei primärem, sekundärem als auch funktionellem Hypogonadismus wurde unter der TU-Therapie ein signifikanter Gewichtsverlust sowie eine Abnahme des Bauchumfangs (BU) und des BMI registriert.

Bei Patienten mit PH verringerten sich das mittlere Gewicht von $97,2 \pm 15,0$ auf $92,7 \pm 14,1$ kg, der BU von $105,6 \pm 14,2$ auf $100,1 \pm 12,3$ cm und der BMI von $28,9 \pm 5,3$ auf $27,6 \pm 4,4$ kg/m².

Bei Patienten mit SH verringerten sich das mittlere Gewicht von $94,5 \pm 12,3$ auf $90,4 \pm 10,6$ kg, der BU von $106,7 \pm 12,1$ auf $100,4 \pm 10,9$ cm und der BMI von $27,3 \pm 5,2$ auf $26,2 \pm 4,7$ kg/m².

Bei Patienten mit FH verringerten sich das mittlere Gewicht von $104,3 \pm 11,7$ auf $98,5 \pm 11,1$ kg der BU von $114,3 \pm 12,8$ auf $107,4 \pm 12,2$ cm und der BMI von $32,9 \pm 4,8$ auf $31,1 \pm 4,6$ kg/m².

Hämatokrit und Anämie

Unter der TTh erhöhten sich die Hämoglobin-Konzentration und der Hämatokrit (Hkt) ungeachtet der Ätiologie des Hypogonadismus. Die mittleren Spiegel blieben jedoch im physiologischen Bereich.

Variable, die auf einen Hkt >50% hindeuteten, waren höheres Alter ($p=0,008$), höheres Körpergewicht ($p=0,009$), größerer Bauchumfang ($p=0,003$) und größere Veränderung des T-Spiegels ($p=0,004$), sowie eine längere Behandlungsdauer ($p=0,01$).

Prostata volumen und PSA

Das Prostata volumen erhöhte sich in allen Patientengruppen signifikant. Gleiches galt für den PSA-Spiegel (Abb.). Die Veränderungen der von der Behandlungsdauer abhängigen Durchschnittswerte waren in linearen gemischten Modellen jeweils signifikant ($p < 0,001$): Das Prostata volumen nahm in der PH-Gruppe von $18,4 \pm 6,6$ auf $22,9 \pm 7,3$ ml, bei den Männern mit SH von $15,0 \pm 7,7$ auf $21,8 \pm 6,1$ ml, und bei den Männern mit FH von $20,1 \pm 4,5$ auf $25,9 \pm 6,4$ ml zu.

Die PSA-Erhöhungen betrugen bei PH $0,6 \pm 0,5$ auf $0,9 \pm 0,5$ ng/ml, bei SH $0,4 \pm 0,3$ auf $0,9 \pm 0,4$ ng/ml und bei FH $1,1 \pm 0,8$ auf $1,3 \pm 0,4$ ng/ml (Abb.). In 25 Fällen erreichte das PSA >4 ng/ml; 22 weitere Diagnosen ergaben Prostatitis. Bei 3 verbliebenen Patienten wurden Prostatabiopsien durchgeführt, sie waren alle negativ für PCa. jfs ◀

Zitzmann M, Cremers J-F, Krallmann C, Soave A, Kliesch S. 2024. Testosterone therapy in men with classical versus functional hypogonadism: results from a controlled 9-years, real-world registry study. Andrology <https://doi.org/10.1111/andr.13626>

• Die Ergebnisse lassen erkennen, dass ein funktioneller Hypogonadismus ebenso wie ein klassischer Hypogonadismus auf eine Testosterontherapie anspricht.

• Bedeutsamer ist allerdings, dass Patienten mit funktionellem Hypogonadismus in mancher Hinsicht offenbar vermehrten Benefit von der Testosterontherapie gewinnen.

• Das kann auf inhärente Vor-erkrankungen sowie Komorbiditäten nicht aber auf den Hypogonadismus selbst zurückzuführen sein.

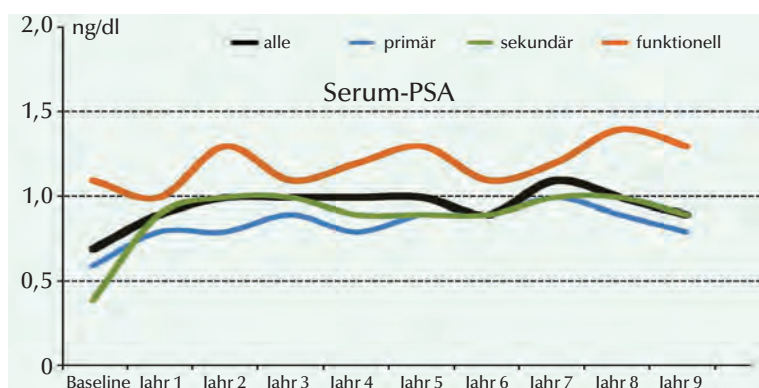


Abb.: Zeitliche Veränderung des PSA-Spiegels bei zunächst hypogonadalen Männern unter der Behandlung mit TU-Injektionen. Die Daten sind als gleitender Mittelwert von ± 25 Tagen dargestellt.

Funktioneller Hypogonadismus: Betroffene Männer erkennen und erfolgreich behandeln

Wie wichtig es ist, auch in der Hausarztpraxis Männer mit einem Testosteronmangel zu diagnostizieren und welche positiven Effekte eine Testosterontherapie haben kann – das waren Themen eines Symposiums im Rahmen des Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin in Wiesbaden.

Dass auch in Praxen für Allgemeinmedizin häufig Männer mit Symptomen oder Hinweisen auf einen Testosteronmangel vorstellig werden, erläuterte Dr. Jörg Sandmann, Lübeck-Travemünde, anhand verschiedener Fallbeispiele. Auch wenn die Patienten wegen anderer Beschwerden die Praxis aufsuchten, seien viele Symptome doch entweder schnell ersichtlich, wie Übergewicht oder Bluthochdruck; manche Probleme, die mit einem Testosteronmangel zusammenhängen könnten, würden aber erst im Rahmen der Anamnese, also auf gezielte Nachfrage deutlich. Dazu zählten neben sexuellen Beschwerden, wie erektile Dysfunktion (ED) oder nachlassende Libido, auch Schlaf- und Antriebslosigkeit, Schmerzen oder Depressionen, so Sandmann.

Therapie und Training

Bevor der Experte auf die möglichen Varianten und Vorteile der Testosterontherapie einging, betonte er, dass diese zwar ein wichtiges Instrument in der Praxis, aber auch andere Maßnahmen relevant seien, wie körperliches Training zur Reduktion von Übergewicht.

Als mögliche Optionen zur Testosteronsubstitution stehen intramuskuläre Injektionen sowie die transdermale Gel-Applikation zur Verfügung. Je nach individuellen Bedürfnissen und Präferenzen gelte es laut Sandmann, die optimale Anwendung für den jeweiligen Patienten zu finden. Nur so könne auch die Compliance verbessert werden. Dieser Aspekt spiele u.a. auch bei einer komorbiden Diabetes mellitus-Erkrankung

bzw. dem metabolischen Syndrom eine wichtige Rolle, insbesondere wenn es Probleme bei der Lebensstilanpassung gebe. Hier könne dem Mediziner zufolge eine Testosterontherapie unterstützend wirken, mit dem Ziel der Antriebssteigerung, dem Abbau von Körperfett sowie dem Aufbau von Muskelmasse, der Verbesserung von Verhalten, Laborwerten und Compliance und der Verhinderung von Komplikationen. Zu guter Letzt könne durch eine effektive Testosterontherapie möglicherweise die Diabetes-Medikation reduziert und das gesamte Wohlbefinden verbessert werden, sagte Sandmann abschließend.

Testosteronmangel nach Leitlinien diagnostizieren

Prof. Dr. Michael Zitzmann, Münster, erklärte, dass selbst Urologen und Endokrinologen nicht alle routinemäßig nach Symptomen des Hypogonadismus fragten und auch Männer mit ED nicht regelmäßig auf kardiovaskuläre Risikofaktoren und niedrige Testosteronspiegel untersucht würden. Laut den aktuellen Leitlinien der European Association of Urology (EAU) setze die Diagnose eines Hypogonadismus und damit die Indikation zur Testosterontherapie konstant niedrige Testosteronspiegel (Gesamttestosteron <12 nmol/l oder freies Testosteron <220 pmol/l) sowie persistierende Symptome und Anzeichen eines Testosteronmangels voraus, wie viszerales Übergewicht, Abnahme der Muskelmasse, metabolische Störungen, reduzierte Knochendichte/Osteoporose, sexuelle Funktionsstörungen, depressive Verstimmungen, Antriebslosigkeit und/oder verminderte kognitive Funktionen [1].

Positive Therapieeffekte

Nach bestätigter Diagnose zeige eine Testosterontherapie Effekte sowohl beim klassischen als auch beim funktionellen Hypogonadismus, der durch Erkrankun-

gen oder Zustände verursacht wurde, die den Testosteronspiegel senken, so Zitzmann. Dabei sei zu beachten, dass unter der Therapie der TRAVERSE-Studie zufolge kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei Patienten mit entsprechender Vorschädigung bestünde und sich auch keine erhöhte Rate an Prostatakarzinomen zeigte [2,3]. Zusätzliche positive Effekte habe die Testosterontherapie zudem auf Anämie, Stimmung und Sexualität [4-6]. Eine erhöhte Frakturrate sei wahrscheinlich auf Verhaltensänderungen der Männer unter der Therapie zurückzuführen [7], was ggf. eine Beratung des zuvor sportlich inaktiven Patienten erforderlich mache, erklärte der Testosteronexperte.

Zum Abschluss seiner Ausführungen ging er dann noch auf zwei mögliche Patientengruppen ein, die von einer Testosterongabe profitieren können – zum einen hypogonadale Prädiabetiker und Typ-2-Diabetiker, wie die T4DM-Studie [8] zeigte, zum anderen Schmerzpatienten unter Opioidtherapie, bei denen eine Testosterontherapie die Schmerzstärke verringern, die Schmerzschwelle anheben und die Lebensqualität verbessern kann [9].

Bericht: Anne Göttenauer, Dortmund

Quelle: Lunch-Symposium „Testosteronmangel – eine ernstzunehmende Erkrankung mit Spätfolgen“ anlässlich des 130. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM), Besins Healthcare Germany GmbH, Wiesbaden, 15. März 2024

Referenzen:

- [1] Salonia A, et al. 2024 EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology 2024
- [2] Lincoff AM, et al. 2023. N Engl J Med. 2023; 389(2): 107-17
- [3] Bhasin S, et al. 2023. JAMA Network Open. 2023; 6(12): e2349692
- [4] Pencina KM, et al. 2023. JAMA Network Open. 2023; 6(10): e2340030
- [5] Bhasin S, et al. 2024. J Clin Endocrinol Metab. doi: 10.1210/clinem/dgae026
- [6] Pencina KM, et al. 2023. J Clin Endocrinol Metab. doi: 10.1210/clinem/dgad484
- [7] Snyder PJ, et al. 2024. N Engl J Med. 390(3): 203-11
- [8] Wittert G, et al. 2021. Lancet Diabetes Endocrinol. 9(1): 32-45
- [9] Basaria S et al. 2015. Pain; 156(2): 280-8.

Hypogonadismus

Prostata-Sicherheitsereignisse unter Testosteronsubstitution

In 2015 forderte die Food and Drug Administration der USA die Testosteron-Vertriebsunternehmen auf, eine randomisierte klinische Studie durchzuführen, um den Effekt einer Testosteronsubstitutionstherapie (TRT) auf wesentliche unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) zu bestimmen. Um dieser behördlichen Vorschrift nachzukommen, wurde die Testosterone Replacement Therapy for Assessment of Long-Term Vascular Events and Efficacy Response in Hypogonadal Men (TRAVERSE)-Studie konzipiert. Umfang und Dauer der TRAVERSE-Studie boten die einmalige Gelegenheit, die Ergebnisse einer TRT bezüglich Vorkommnisse im Zusammenhang mit der Prostatasicherheit zu bewerten.

In die placebokontrollierte, doppelblinde randomisierte klinische Studie waren 5.246 Männer (45-80 Jahre alt) von 316 US Studienzentren in den USA aufgenommen worden. Die Teilnehmer hatten 2 Testosteronwerte unterhalb von 300 ng/dl, hypogonadale Symptome und eine kardiovaskuläre Krankheit (KVK) oder ein diesbezüglich erhöhtes Risiko. Männer mit einer prostataspezifischen Antigen (PSA)-Konzentration $>3,0$ ng/ml und einem International Prostate Symptom Score (IPSS) >19 waren ausgeschlossen.

Die Teilnehmer wurden stratifiziert nach zurückliegender KVK, zu 1,62% Testosteron-Gel oder Placebo randomisiert. Der primäre Endpunkt für Prostatasicherheit war das Auftreten von als hochgradig eingestuftem Prostatakrebs. Sekundäre Endpunkte umfassten das Auftreten jeglichem Prostatakrebs, akuter Harnverhalt, invasive Prostataoperation, Prostatabiopsie und zusätzliche pharmazeutische Behandlung. Der Effekt der Intervention wurde anhand eines Cox-Regressionsmodells für diskrete Zeitpunkte analysiert.

Die Ergebnisse von Post-hoc-Sensitivitätsanalysen mittels eines Cox-Regressionsmodells waren denen der vorgegebenen Analysen insgesamt vergleichbar. Gleiches galt, wenn die Ereignisse nach 30 Tagen oder einem Jahr nach Beendigung der Behandlung zensiert wurden. Veränderungen des IPSS unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht, und weisen auf keinen signifikanten Unterschied beim Vorkommen von LUTS hin (Abb. B). Die PSA-Konzentration stieg bis zum Monat 12 bei den Männern mit TTh stärker als bei denen mit Placebo. Danach bestand aber kein signifikanter Zwischengruppen-Unterschied bei den PSA-Spiegeln (Abb. C).

Ergebnisse

Im Verlauf von im Mittel 33 Monaten Follow-up (gleichzusetzen mit 14.304 Personenjahren), unterschied sich das Auftreten von hochgradigem Prostatakrebs nicht signifikant zwischen beiden Behandlungsarmen [$n=5/2596$ (0,19%) in der Testosterontherapie (TTh)-Gruppe versus $n=3/2602$ (0,12%) in der Placebogruppe; HR 1,62 (95% KI: 0,39-6,77); $p=0,51$] (Abb. A). Die Inzidenzen jedes Prostatakrebses, akutem Harnverhalt, invasiver operativer Behandlung von benigner Prostatahyperplasie, Prostata-Biopsien und auch eine neue pharmakologische Behandlung von LUTS unterschieden sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant (Abb. A).

Die Ergebnisse von Post-hoc-Sensitivitätsanalysen mittels eines Cox-Regressionsmodells waren denen der vorgegebenen Analysen insgesamt vergleichbar. Gleiches galt, wenn die Ereignisse nach 30 Tagen oder einem Jahr nach Beendigung der Behandlung zensiert wurden. Veränderungen des IPSS unterschieden sich zwischen den Gruppen nicht, und weisen auf keinen signifikanten Unterschied beim Vorkommen von LUTS hin (Abb. B). Die PSA-Konzentration stieg bis zum Monat 12 bei den Männern mit TTh stärker als bei denen mit Placebo. Danach bestand aber kein signifikanter Zwischengruppen-Unterschied bei den PSA-Spiegeln (Abb. C).

Red. ◀

• In einem Kollektiv hypogonadaler Männer mittleren Alters und älter, unter sorgfältigem Ausschluss derer mit einem hohen Prostatakrebsrisiko, war das Auftreten von hochgradigem oder jedwedem Prostatakrebs sowie anderen Prostatakrankheiten gering und unterschied sich nicht signifikant zwischen Testosteron- und placebobehandelten Männern.

• Die Befunde ermöglichen eine sachkundigere Einschätzung der potenziellen Risiken einer TRT.

Bhasin S, Travison TG, Pencina KM, et al. 2023. Prostate safety events during testosterone replacement therapy in men with hypogonadism a randomized clinical trial. JAMA Network Open 6:e2348692.

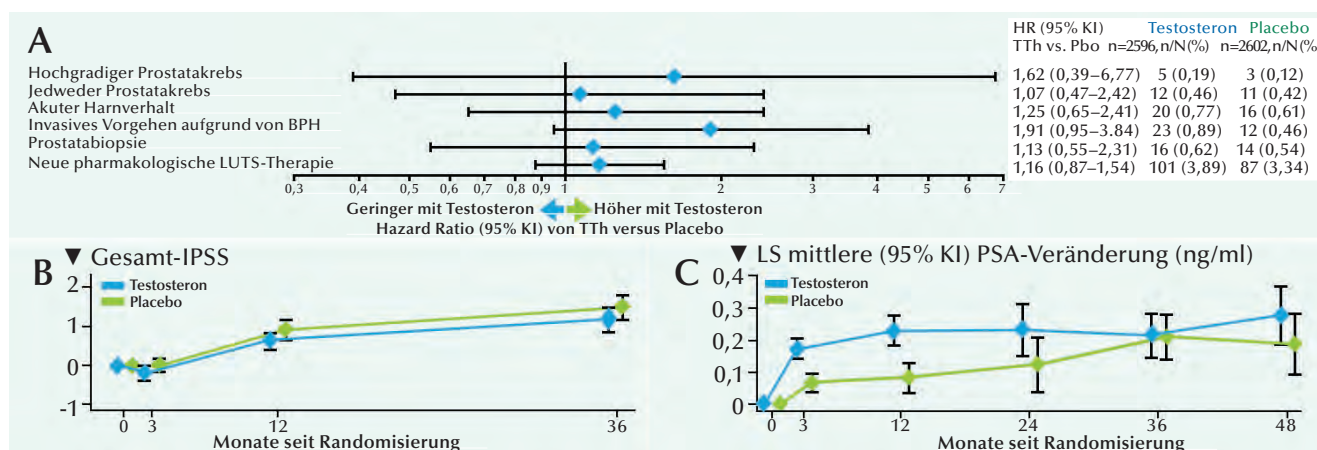


Abb.: (A) Inzidenz von primären hochgradigem Prostatakrebs und sekundäre Endpunkte der Prostata-Sicherheit. (B) Veränderung des IPSS über 36 Monate seit Baseline. (C) Zeitabhängige Veränderung des PSA-Spiegels. LS = least squares, Pbo = Placebo, TTh = Testosterontherapie

PSMA-Radioligandentherapie Sichere Behandlungserfolge mit Lutetium-177-PSMA-617

Prostatakarzinomzellen besitzen an ihrer Oberfläche spezielle Strukturen, die als Prostata-Spezifisches Membran Antigen (PSMA) bezeichnet werden. Diese Strukturen dienen als „Andockstelle“ der radioaktiven Substanz Lutetium-177Lu-PSMA (Pluvicto®), die sich spezifisch an das PSMA bindet. Dabei werden wenige Millimeter weit reichende Strahlen abgegeben und so gezielt Tumorzellen lokal bestrahlt. Bei über 80% der PCa-Patienten wird PSMA in den Karzinomzellen stark exprimiert. „Schreitet die Erkrankung fort, liegt die PSMA-Expression bei fast 100%“, sagte Prof. Andreas Buck, Universitätsklinikum Würzburg.

Der aktuelle Fall

Ein 89-jähriger Mann mit mCRPC, multiple Tochtergeschwülste, Knochen durchmetastasiert, jedoch allgemein in sehr guter Konstitution, reagierte exzellent auf 3 Zyklen (¹⁷⁷Lu)Lutetiumvivotidtetraacetat. „Seine Tumormarker gingen dramatisch zurück, der PSA-Wert lag vor der Therapie bei 444 ng/ml und jetzt nach 3 Zyklen nur noch 3,35 ng/ml“, berichtete Buck. Der Patient erhielt

dann erneut drei Zyklen. „Wir drängen so die Erkrankung zurück in der Hoffnung, dass nach 6 Zyklen weiterhin ein Ansprechen zu sehen ist“, berichtete Buck.

Studienlage überzeugend

Die meisten Studien fokussieren auf das mCRPC. So belegte die Zulassungsstudie VISION, dass die Behandlung mit dem Radionuklid das Gesamtüberleben der Patienten mit fortgeschrittenem mCRPC um 4 Monate signifikant verlängert, im Vergleich zum Standard of Care allein (15,3 versus 11,3 Monate). Ein weiteres bedeutsames Ergebnis war, dass Patienten per Fragebogen angaben, dass es mit der Radionuklidtherapie deutlich länger dauert bis zu einem Progress der Erkrankung bzw. einer Verschlechterung ihrer Lebensqualität (5,7 Monate versus 2,2 Monate mit SoC allein). Das galt auch für die Verschlechterung ihrer erlebten Schmerzintensität (5,9 Monate versus 2,2 Monate).

Für richtungsweisend hält Buck die PSMAfore-Studie, in der ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (n=234) bei Patienten mit mCRPC **vor** der Chemotherapie eingesetzt wird, während die andere Gruppe Abirateron oder Enza-

lutamid (n=234) erhielt. Bis zum Progress vergingen mit dem Radionuklid im Mittel 12,02 Monate, während es im anderen Therapiearm nur 5,59 Monate dauerte. „Die Wahrscheinlichkeit, dass das Risiko eines radiologischen Progresses oder Todes mit dieser Radioligandentherapie reduziert wird, liegt bei 59%“, sagte Buck. Ebenfalls wurden alle sekundären Endpunkte in der Studie erreicht: Das PSA-Ansprechen war besser, die objektive Ansprechrate erhöht, die Zeit bis zum Auftreten symptomatischer skelettbezogener Ereignisse verlängert und ebenso die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Schmerzen. Die Behandlung mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 wurde insgesamt gut vertragen und zeigte ein handhabbares Sicherheitsprofil. Die Daten zum Gesamtüberleben stehen noch aus. ◀

Dr. med. Nana Mosler, Leipzig

Quelle: Live-Symposium anlässlich der 62. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) „Nuklearmedizin gestalten: Radioligandentherapie als Eckpfeiler der onkologischen Breitenversorgung“ am 11.04.24 in Leipzig. Veranstalter: Novartis Radiopharmaceuticals GmbH

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

andrologien.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.



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

info@urologen-infoportal.de

Prostatakarzinom: Therapien beim biochemischen Rezidiv

Enzalutamid (Xtandi®) ist seit April 2024 nun auch zur Behandlung von nicht metastasiertem hormonsensitivem Prostatakrebs (nmHSPC) mit biochemischem Rezidiv (BCR) zugelassen: Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen der Phase-III-Studie EMBARK.

Nach der Diagnose „Prostatakarzinom“, das 25% aller Krebserkrankungen des Mannes ausmacht, erfolgt oft eine primäre Behandlung durch Operation oder Bestrahlung. „Viele Patienten können durch diese Maßnahmen geheilt werden“, so Prof. Dr. Tobias Maurer vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, „doch bei einigen Patienten kommt es im Laufe der Zeit zu einem erneuten Anstieg des PSA-Wertes auf über 0,2 ng/ml, was auf ein erneutes Auftreten des Tumors hindeutet und als 'biochemisches Rezidiv' (BCR) bezeichnet wird“.

Wichtig ist, zwischen einem lokalen und einem systemischen Rezidiv zu unterscheiden. Dazu können klinischen Parameter wie der Gleason-Score bei Diagnose, die initi-

ale lokale Tumorausbreitung (pT)-Stadium, Lymphknotenbefall (pN1-Stadium), der absolute PSA-Wert sowie die Dynamik des PSA-Anstiegs herangezogen werden, zusätzlich auch konventionelle bildgebende Verfahren wie CT, MRT oder Knochenszintigraphie, so Maurer: „Die beste Bildgebung ist die PSMA-PET“.

Die Therapieoptionen beim biochemischen Rezidiv hängen vom Metastasierungsgrad ab. So kann bei einem lokalen Rezidiv im Bereich der Prostataloge nach Operation beispielsweise eine lokale Salvage-Bestrahlung erfolgen. Bei einem BCR mit Metastasen ist eine kombinierte medikamentöse Therapie Standard.

Dazu verwies der Urologe Prof. Dr. Andres Jan Schrader, Münster, auf die Ergebnisse der EMBARK-Studie: Enzalutamid allein oder in Kombination mit Leuprolid wurde beim nicht-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (nmHSPC) mit einem Hochrisiko-PSA-Rezidiv verglichen (n=1.068). Nach 5 Jahren lag das metasta-

senfreie Überleben in der Kombinationsgruppe bei 87,3%, in der Leuprolid-Gruppe bei 71,4% und bei 80,0% in der Gruppe mit der Enzalutamid-Monotherapie (n=355, 160 mg 1x/Tag).

Fazit: Das Risiko für Metastasierung oder Tod war in der Enzalutamid-Leuprolid-Gruppe im Vergleich zur Leuprolid-Monotherapie um 58% geringer.

Beide Referenten waren sich einig, dass zwar die Enzalutamid-Monotherapie besser war als die Leuprolid-Monotherapie, doch die Kombinationstherapie am besten und am längsten wirkt. Bei eventuellen Nebenwirkungen wie Hitzewallungen, Fatigue oder Arthralgie kann die Dosis etwas reduziert werden und „man kann dem Patienten auch mal eine Therapiepause anbieten“: „Die Ärzte sollten keine Angst vor dem Einsetzen von Enzalutamid haben“. ◀

Helga Vollmer, M.A., München

Quelle: Pressekonferenz „XTANDI™ – die erste neuartige Hormontherapie bei nmHSPC“ am 15. Mai 2024. Veranstalter: Astellas Pharma

urologen.info

22. Jahrgang 2024

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 Mediadata vom 01.01.2023

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

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

Einfach Stärker Starten

MIT ERLEADA® IM mHSPC

- **Einfach** 1 Tablette täglich
- **Stärker** wirksam für ein längeres Leben*
- **Starten** und Flexibilität für Folgetherapien erhalten

Mehr erfahren
auf [jmc.link/
staerker-starten](https://jmc.link/staerker-starten)



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

ERLEADA® 60 mg Filmtabletten, ERLEADA® 240 mg Filmtabletten. Wirkstoff: Apalutamid. **Zusammensetzung:** **ERLEADA® 60 mg:** Jede Filmtabl. enth. 60 mg Apalutamid. Sonst. Bestandt.: Tabl.kern: Hochdisp. Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Hypromelloseacetatsuccinat, Magnesiumstearat, mikrokrist. Cellulose; mikrokrist. Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet. Filmüberzug: Eisen(II,III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Macrogol, Poly(vinylalkohol), Talkum, Titandioxid (E171). **ERLEADA® 240 mg:** Jede Filmtabl. enth. 240 mg Apalutamid. Sonst. Bestandt.: 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, Titandioxid (E171), Macrogol-Poly(vinylalkohol)-Pflöpfcopolymer. **Anw.geb.:** Bhdg. erwachs. Männer m. nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nm-CRPC), d. e. hohes Risiko f. d. Entwickl. v. Metastasen aufweisen, Bhdg. erwachs. Männer m. metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) i. Komb. m. ADT (Androgendeprivationstherapie). **Gegenanz.:** Überempf. gg. d. Wirkst. od. e. d. sonst. Bestandt.; 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. Herzerkr., ischäm. zerebrovask. Erkr., Pruritus, Alopezie, Muskelspasm., Krampfanf., Restless-Legs-Syndr., QT-Zeitverläng., Stevens-Johnson-Syndr./tox. epiderm. Nekrolyse, Arzneim.wirk. m. Eosinophilie u. system. Sympt., interstitielle Lungenerkr.. **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.:** 12/23.