

urologen.info

Ausgabe 5 • Oktober 2024 • 22. Jahrgang

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



Uro-Onkologie

Zytoreduktive
Nephrektomie in der
Ära der Immuntherapie

Urologie

Körperliche Aktivität
und die Prävalenz von
Nierensteinen

ESMO 2024

MIBC:
Paradigmenwechsel
mit perioperativer
Durvalumab-Therapie

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. Bestand.: 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. Bestand.: Tabl.kern: Hochdisp. Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Hypromelloseacetatsuccinat, Magnesiumstearat, mikrokrist. Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet. Filmüberzug: Glycerolmonocaprylocaprat (Ph.Eur.) (Typ I), Eisen(II,III)-oxid (E172), Poly(vinylalkohol), Talkum, Titandioxid (E171), Macrogol-Poly(vinylalkohol)-Pflropfcopolymer. **Anw.ggeb.:** Bhdlg. erwachs. Männer m. nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nm-CRPC), d. e. hohes Risiko f. d. Entwickl. v. Metastasen aufweisen, Bhdlg. erwachs. Männer m. metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) i. Komb. m. ADT (Androgendeprivationstherapie). **Gegenanz.:** Überempf. gg. d. Wirkst. od. e. d. sonst. Bestand.; Schwangersch. od. Frauen, d. schwang. werden könnten, Stillzeit. **Nebenwirk.:** Vermind. Appetit, Hitzewallung, Hypertonie, Diarrhö, Hautausschl., Fraktur, Arthralg., Ermüdung, Gewichtsverlust, Sturz, Hypothyreose, Hypercholesterin., Hypertriglyzerid., Dysgeusie, ischäm. 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.

Janssen-Cilag GmbH

URO-ONKOLOGIE

- 148-155 **Urothelkarzinom**
 MIBC: Mit dem Ansprechen auf neoadjuvante Chemoimmuntherapie assoziierte Immuneigenschaften
 Unbehandelter lokal fortgeschrittener oder metastasierter Urothelkrebs
 PRO der Phase 3 Studie zu Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. Chemotherapie
 Induktionschemotherapie bei klinisch Lymphknoten-positivem Blasenkrebs
 Muskelinvasiver Blasenkrebs: Behandlung mit Pembrolizumab und Radiochemotherapie
 Fortgeschrittenes mUC: Effektivitätsvergleich von Enfortumab Vedotin nach Behandlung mit Avelumab oder Pembrolizumab
 Urothelkarzinom: Verbindung von Tumormutationslast und Mikrosatelliteninstabilität mit dem Ansprechen auf einen Immuncheckpoint-Inhibitor

- 156-159 **Nierenzellkarzinom**
 Rolle der zytoreduktiven Nephrektomie in der Ära der Immuntherapie
 Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom: Erstlinientherapie mit Nivolumab plus Cabozantinib vs. Sunitinib
 Metastasiertes Nierenzellkarzinom: Fällen mit aufgeschobener, vorheriger oder keiner zytoreduktiven Nephrektomie
 Roboterassistierte Nephrektomie bei klarzelligem Nierenzellkarzinom und Gerinnungsstörung aufgrund Leberzirrhose

UROLOGIE

- 160-166
 Erhöhtes Risiko für wiederholte Steinoperation bei Steinbildnern mit gleichzeitiger Darmerkrankung
 Ureterskopie vs. laparoskopische Ureterolithotomie bei großem proximalem Ureterstein
 Körperliche Aktivität und Prävalenz von Nierensteinen
 Simultane roboterassistierte Ureter End-zu-End Anastomosierung und ureterorenoskopische Harnleiterstein-sanierung bei Ureterstriktur und Ureterolithiasis

MEDIZINRECHT

- 166-167 Patientenrechte: Formelle Aufklärungsaspekte – Part III

Kongressberichte vom ESMO 2024

- 168-172
 Prostatakarzinom: Praxis-verändernde Ergebnisse mit Enzalutamid plus Radium-223
 Muskelinvasives Harnblasenkarzinom: Paradigmenwechsel mit perioperativer Durvalumab-Therapie
 Nierenzellkarzinom: Immuncheckpoint-Therapie bei nicht-klarzelligem RCC

PHARMAFORUM / Berichte vom DGU-Kongress 2024

- 173-179
 Prostatakarzinom: Männern angepasste Hilfestellung nach Diagnose geben
 Aktuelle Versorgungssituation des metastasierten Urothelkarzinoms
 Nierenzellkarzinom: Von Fall zu Fall und A wie Adjuvanz bis Z wie Zweitlinie
 Triple-Therapie beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom
 mCRPC: Von Dia- bis zur Thera-gnostik, hier ist alles möglich
 ED: Mehr Spontaneität beim Sex durch erste Sildenafil-Suspension Hezkue®
 mUC: Paradigmenwechsel mit Pembrolizumab plus Enfortumab Vedotin
 mPCa: Viele, neue Therapieoptionen: m(M)an(n) ist im „Schlaraffenland“
 Impressum

Muskelinvasiver Blasenkrebs

Mit dem Ansprechen auf neoadjuvante Chemoimmuntherapie assoziierte Immuneigenschaften

Bei muskelinvasivem Blasenkrebs (MIBC) ist die neoadjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie Standardbehandlung. Die alleinige Immuncheckpoint-Inhibition (ICI) und ICI in Kombination mit Chemotherapie ergaben in der neoadjuvanten Situation ein vielversprechendes pathologisches Ansprechen (<pT2).

• Die Spiegel der Plasma-IL-9- und der Tumor-IL-8-Gen-signatur sowie ein stromareicher Tumor-Subtyp stellen potenzielle Biomarker für das Ansprechen auf NAC-ICI dar.

• Letztendliches Ziel ist es, vorauszusagen, welche Patienten nach einer Chemoimmuntherapie eine erhöhte oder verminderte Überlebensaussicht haben würden.

In der Phase-2-Studie LCCC1520 zur neoadjuvanten Chemoimmuntherapie (Gemcitabin und Cisplatin plus Pembrolizumab; NAC-ICI) beim MIBC war pathologisches Downstaging als primärer Endpunkt festgelegt worden. Aktuell wurden Post-hoc-Korrelationsanalysen berichtet.

Klin. Eigenschaften der NAC-ICI

Von 39 aufgenommenen Patienten, hatten 22 (56%) ein pathologisches Ansprechen (<pT2N0) und bei 14 (36%) war es ein komplettes pathologisches Ansprechen. Dabei stand das Ansprechen (pathologisches Ansprechen) nicht im Zusammenhang mit dem klinischen T-Stadium vor der Behandlung, mit dem ECOG-Performance-Status zu Baseline oder dem Auftreten eines unerwünschten behandlungsbezogenen Ereignisses, durch das die Beendigung der Chemotherapie erforderlich wurde. Kein partieller Responder (pathologisches Ansprechen <pT2N0) hatte ein unerwünschtes Ereignis.

Veränderungen unter der NAC-ICI-Behandlung

Sechs von 14 Tumoren verloren Mutationen im *TP53*, dem am häufigsten mutierten Gen. Zehn von 18 Tumoren wechselten zum stromareichen Konsensus-Subtyp, und 11 von 18 Tumoren wechselten zu einem *p53*-artigen Malondialdehyd (MDA)-Subtyp.

Von der Vorbehandlung bis zum Präzyklus 2, wiesen die T-Zell-Populationen im Einklang mit der anti-PD-1-Behandlung eine geringere PD-1-Positivität auf. Die zunehmenden CD4⁺ Helios⁺-, CD4⁺ TIGIT⁺ CD39⁺- und CD8⁺ CD39⁺-T-Zellen zeigten die Erweiterung der anti-inflammatorischen oder regulatorischen Populationen an. Die Übergangs-B-Zellen und zwei myeloide Suppressorzellen (MDSC)-Populationen nahmen ab. In den Plasma-Analyten nahm nur CXCL9, ein chemotaktisches Zytokin der T-Zellen in der Tumormikroumgebung, von den Vor- zu den Nachbehandlungsproben zu. Zahlreiche pro- und anti-inflammatorische Analyte waren von der Vorbehandlung bis zum Präzyklus 2 erhöht. Bei Respondern war IL-9 im Vergleich zu Nonrespondern von der Vorbehandlung bis zum Präzyklus 2 erhöht. ($p=0,047$). Bei Patienten, die nicht ansprachen hatten die Spiegel des IL-9 von der Vorbehandlung bis zum Präzyklus 2 abgenommen. Die Veränderung des IL-9 während des ersten Zyklus von NAC-ICI ist ein gewichtiger Prädiktor für Ansprechen ($p=0,001$).

Klinische Korrelate des pathologischen Ansprechens

Die Tumormutationslast vor der Behandlung war bei partiellen Respondern niedriger als bei Nonrespondern. Die PD-L1-Expression und die

IFN γ -Signatur waren signifikant miteinander korreliert, und die CD8-Infiltration war mit zahlreichen anderen Immungen-Signaturen signifikant assoziiert. Das IFN γ war bei partiellen Respondern niedriger als bei Nonrespondern. Ansprechen war stark mit rezidivfreiem Überleben assoziiert, mehr als 25% der Nonresponder überlebten mehr als 36 Monate. Männliche Nonresponder überlebten länger als weibliche Nonresponder (Abb.).

Die Variablen mit den größten Koeffizienten in Verbindung mit längerem Überleben waren männliches Geschlecht, ein stromareicher Konsensus-Subtyp, IL-8- und die eosinophile Signatur. Die Variablen mit den größten, mit ungünstigem Überleben assoziierten Koeffizienten waren ein ECOG-Performance-Status 0 zu Baseline, die Makrophagen-Signatur und Martinez Gordon M2-Signatur.

Vergleich von NAC-ICI vs. neoadjuvante ICI

Die IL-8-Signatur und der stromareiche Subtyp waren mit besserem Ansprechen auf NAC-ICI vs. ICI alleine assoziiert. Bei hoher oder niedriger IL-8-Signatur vor der Behandlung war die Ansprechrate auf NAC-ICI höher bzw. auf NAC-ICI vs. ICI alleine vergleichbar. Bei Patienten mit einem stromareichen Konsensus-Subtyp vor der Behandlung, war eine höhere Ansprechrate bei Patienten festgestellt worden, die eine Chemoimmuntherapie (6/7 Patienten) statt einer Immuntherapie alleine erhalten hatten (1/8 Patienten).

Red. ◀

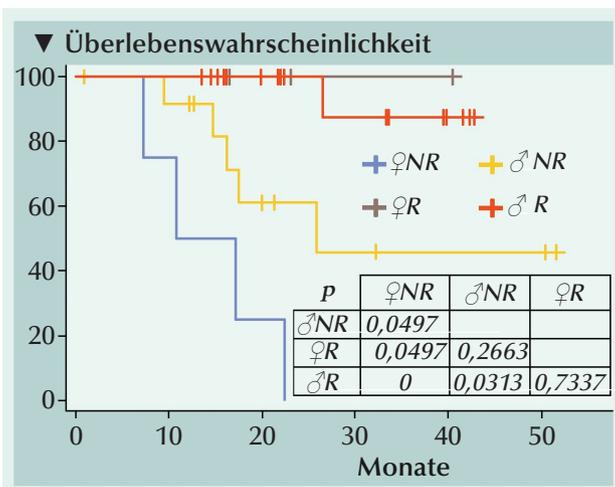


Abb.: Kaplan-Meier-Überlebenskurven der weiblichen und männlichen Patienten nach Ansprechen. Der Unterschied im Überleben zwischen weiblichen und männlichen Respondern ist durch den Log-rank p-Wert verglichen. R = Responder; NR = Nonresponder.

Beckabir W, Zhou M, Lee JS, et al. 2024. Immune features are associated with response to neoadjuvant chemoimmunotherapy for muscle-invasive bladder cancer. Nat Commun 15:4448.

Testotop® Gel

Das Testosteron Gel von GALEN

Nach 10 Minuten abwaschbar
bei voller Wirksamkeit*



Viel Testosteron

in wenig Gel

zum günstigen Preis.

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

Testotop® Gel 62,5 mg/125mg

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

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

Unbehandelter lokal fortgeschrittener oder metastasierter Urothelkrebs PRO der Phase 3 Studie zu Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab vs. platinbasierte Chemotherapie

Bei Patienten mit zuvor unbehandeltem lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom war in der Phase-3-Studie EV-302 mit Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab (EV+P) ein nahezu verdoppeltes medianes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben vs. einer platinbasierten Chemotherapie (PBC; Gemcitabin mit Cisplatin oder Carboplatin) erreicht worden. Bei der aktuellen Vorstellung handelt es sich um die von Patienten berichteten Ergebnisse (PRO).

• Mit Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab behandelte Patienten haben gegenüber den mit Chemotherapie (Gemcitabin mit Cisplatin oder Carboplatin) behandelten eine verbesserte Überlebensaussicht ohne Nachteile bei Lebensqualität und Leistungsfähigkeit.

• Die Compliance der Patienten war insbesondere im PBC-Arm nach der Progression niedriger als erwartet und könnte die Ergebnisse beeinflusst haben.

In der Studie EV-302 waren Patienten 1:1 zu EV+P oder PBC (Gemcitabin mit Cisplatin oder Carboplatin) randomisiert worden. Die Bewertung der PRO wurden anhand des EORTC-QLQ-C30 (Global Health Status/Quality of Life (GHS/QoL))-Fragebogens mit 30 Fragen zur Lebensqualität onkologischer Patienten und des Schmerzfragebogens (Brief Pain Inventory Short Form; BPI-SF) vorgenommen. Die Fragebögen wurden zu Baseline, wöchentlich für 12 Wochen, dann alle 3 Wochen im Follow-up (inklusive der Zeit nach der Progression) ausgefüllt. Die Zeit bis zur Schmerzprogression und die mittlere Veränderung des schlimmsten Schmerzes von Baseline in Woche 26 mittels BPI-SF wurden als vorgegebene Analysen anhand einer Gatekeeper-Strategie statistisch getestet. Die mittlere Veränderung von Baseline bis Woche 26 und der Zeit bis zur bestätigten Verschlech-

terung der EORTC-QLQ-C30 und BPI-SF Domänen waren vorgegebene deskriptive Analysen.

Von 886 randomisierten Patienten erhielten 376 EV+P und 355 eine PBC; 731 füllten die PRO-Fragebögen zu Baseline aus. Die Compliance-Rate im EV+P-Arm blieb bis zur Woche 29 bei >70% und im PBC-Arm dagegen nur bis zur Woche 17.

Mit EV+P betrug die mediane Zeit bis zur Schmerzprogression 14,2 Monate und mit PBC 10,0 Monate (Hazard Ratio (HR)=0,92; 95% KI=0,72, 1,17; zweiseitiger p -Wert=0,48). Die mittlere least squares (LS)-Reduktion der schlimmsten Schmerzen in Woche 26 war mit EV+P vs. PBC numerisch größer (-0,61 vs. -0,03; mittlerer LS-Unterschied (95% KI): -0,58 (-1,05, -0,11) (nominaler zweiseitiger p -Wert=0,015)). Patienten mit moderaten bis schweren Schmerzen zu Baseline hatten bei Behandlung mit EV+P (n=128, 34%) von Wo-

che 3 bis 26 eine bedeutsame Verbesserung (>2 Punkte) der im BPI erfassten schlimmsten Schmerzintensität (Abb. 1).

Mit dem EORTC QLQ-C30 wurde in der EV+P-Gruppe in Woche 3 eine vorübergehende Verschlechterung (-6,3) registriert, die dann in Woche 4 bis 26 zum Ausgangswert zurückkehrte war. Dagegen wurde für die mit PBC behandelten Patienten eine Verschlechterung von Woche 1 bis Woche 17 registriert (Bereich -1,2 bis -7,1), die erst danach zu Baseline zurückkehrte (Abb. 2). Die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung der EORTC QLQ-C30 GHS/QoL betrug mit EV+P 5,9 Monate vs. 3,2 Monate mit PBC (HR = 0,98 (95% KI): 0,79–1,2). Red. ◀

Gupta S, Loriot Y, Van Der Heijden MS, et al. 2024. Patient-reported outcomes (PROs) from a randomized, phase 3 trial of enfortumab vedotin plus pembrolizumab (EV+P) vs. platinum-based chemotherapy (PBC) in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer (la/mUC). J Clin Oncol 42: (16_suppl) 4502.

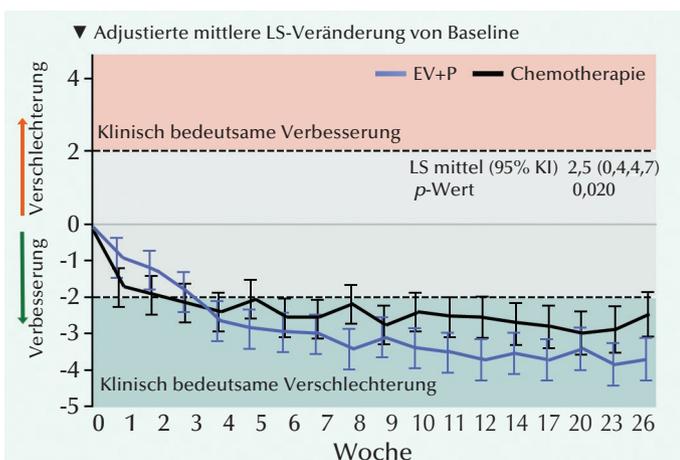


Abb. 1: Auswertung des Schmerzfragebogens für Patienten mit zu Baseline moderaten bis schweren Schmerzen. Bei Behandlung mit EV+P (n=128) wurde eine bedeutsame Verbesserung der im BPI erfassten schlimmsten Schmerzintensität von Woche 3 bis 26 berichtet.

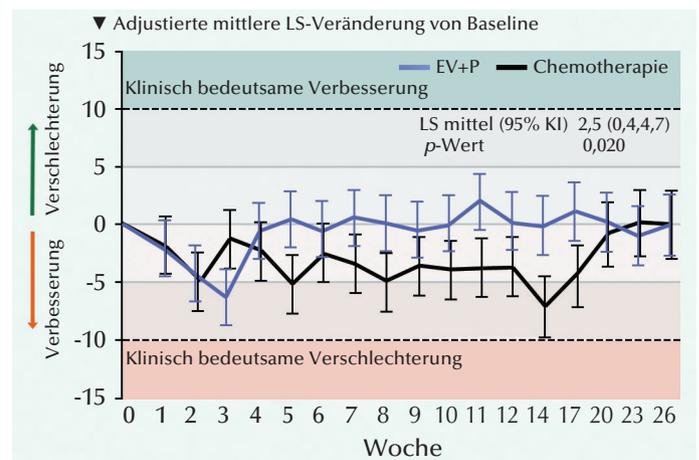


Abb. 2: Im Fragebogen zum Gesundheitszustand/Lebensqualität EORTC QLQ-C30 wurde für EV+P eine vorübergehende Verschlechterung in Woche 3 registriert, die von Woche 4 bis 26 wieder auf Baseline-Niveau lag. Patienten mit PBC-Behandlung erlitten von Woche 1 bis Woche 17 eine Verschlechterung.

Optimale Anzahl Induktionschemotherapie-Zyklen bei klinisch Lymphknoten-positivem Blasenkrebs

Untersucht werden sollten die optimal benötigte Anzahl Induktionschemotherapie-Zyklen, um bei Patienten mit klinisch Lymphknoten-positivem (cN+) Blasenkrebs (BCa) ein pathologisches Ansprechen zu erreichen, die drei oder vier Zyklen der Induktionschemotherapie erhielten, gefolgt von konsolidierender radikaler Zystektomie (RC) mit pelviner Lymphknotenresektion.

In die Studie wurden 388 Patienten aufgenommen, die drei oder vier Zyklen von Cisplatin/Gemcitabin oder (dosisdichtes) Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin (ddMVAC) erhielten, und sich nachfolgend der konsolidierenden RC aufgrund eines cT_{jedwed}es_{N1-3M0} BCa unterzogen. Das pathologisch komplette (pCR = ypT0N0) und objektive Ansprechen (pOR = yp = T1N0) wurden zwischen den Behandlungsgruppen verglichen. Prädiktoren des pCR und/oder pOR wurden unter Zuhilfenahme uni- und multivariable logistischer Regressionsanalyse bestimmt. Die sekundären Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und das krebspezifische Überleben (CSS). Der Zusammenhang zwischen der Anzahl verabreichter Induktionschemotherapie-Zyklen und den Überlebensergebnissen wurden bewertet.

Baseline-Charakteristika

Insgesamt 388 und 382 Patienten, die sich nach einer Induktionschemotherapie der RC unterzogen, standen für die Analyse des Behandlungsansprechens bzw. die Überlebensanalyse zur Verfügung. Die große Mehrheit Patienten (287/388 (74%)) erhielt vier Zyklen der Chemotherapie, Gemcitabin/Cisplatin oder ddMVAC. Unter jenen Patienten mit vier Zyklen der Induktionschemotherapie hatten insgesamt 234 (60%) und 128 (33%) Patienten ein cN1- bzw. cN2-Stadium auf der klinischen Bildgebung. Gemcitabin/Cisplatin war das am häufigsten verwendete Regime (n=269, 69%). Die Mehrheit Patienten hatten ein \geq cT2-Stadium (n=366, 94%).

Von 273 (70%) Patienten waren Angaben bezüglich toxisitätsbezogener Abänderungen der Behandlung verfügbar. Von diesen hatten 21 Patienten (7,7%) die Induktionschemotherapie aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen (13 Patienten), Progression (vier), Präferenz des Patienten (einer) oder nicht bekannten Gründen (zwei) während des dritten (16) oder vierten (fünf) Induktionschemotherapie-Zyklus. Die mediane (Interquartilbereich, IQR) Zeit bis zur erneuten Stadienbestimmung unter der Chemotherapie betrug 2 (1–3) Monate. Von den Patienten, für die Angaben zu einer erneuten Stadienbestimmung unter/nach der Chemotherapie verfügbar waren (n=268, 69%), unterzogen sich 16 Patienten (6%) trotz Hochstufung in das ycN-Stadium, der radikalen Zystektomie. Insgesamt 149 Patienten (55%) wiesen nach der Induktionschemotherapie ycN0 auf.

Pathologischen Ansprechen

Insgesamt 72 (19%) und 128 (33%) Patienten erreichten ein pCR bzw. ein pOR bei der RC. Unter den Patienten, die drei oder vier Zyklen der Induktionschemotherapie erhielten, erfuhren 20 (20%) und 52 (18%) ein pCR bzw. 40 (40%) und 88 (31%) ein pOR (Abb.). Zwischen den Behandlungsgruppen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der pathologischen Ansprechraten festgestellt. In multivariable logistischer Regression war die Anzahl Induktionschemotherapie-Zyklen nicht mit pCR und pOR assoziiert. Bei Patienten mit einem cN2-Stadium war das Erreichen eines pOR im Vergleich

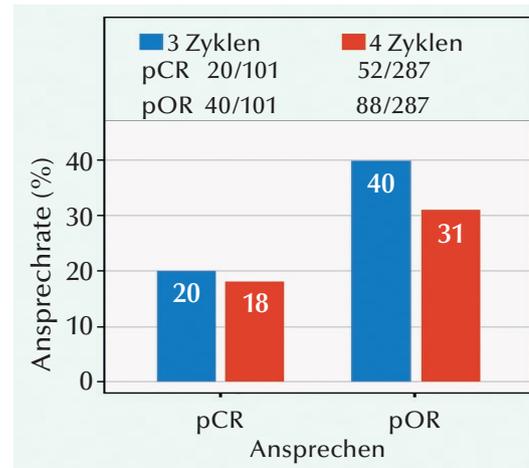


Abb.: pCR- und pOR-Raten bei 388 Patienten mit N1–3M0-Blasenkrebs, die drei oder vier Zyklen einer cisplatinbasierten Induktionschemotherapie erhalten hatten und nachfolgend für jedweden cT radikal zystektomiert worden waren.

zu Patienten mit cN1-Stadium signifikant weniger wahrscheinlich (odds ratio 0,42; $p=0,002$).

OS- und CSS-Ergebnisse

Von 382 Patienten starben 167 (44%); davon 144 (38%) am BCa. Das mediane (IQR) Follow-up der am Leben gebliebenen Patienten betrug 28 (11,5–64) Monate. In univariablen Cox-Analysen, war der Erhalt von vier Zyklen der Induktionschemotherapie im Vergleich zu drei Zyklen weder mit dem OS (Hazard Ratio (HR) 0,99) noch mit dem CSS (HR 0,95; $p=0,8$) assoziiert. In multivariable Cox-Regressionen, war der Erhalt von vier Induktionschemotherapie-Zyklen nicht mit einem längeren OS oder CSS assoziiert (HR 0,81; $p=0,3$) bzw. (HR 0,73; $p=0,2$).

Red. ◀

von Deimling M, Mertens LS, Furrer M, et al. 2024. The optimal number of induction chemotherapy cycles in clinically lymph node-positive bladder cancer. BJU Int doi:10.1111/bju.16319

- Die Ergebnisse des pathologischen Ansprechens und der Überlebensergebnisse unterschieden sich bei Patienten mit cN+ BCa zwischen drei oder vier Induktionschemotherapie-Zyklen nicht.

- Eine reduzierte Anzahl Zyklen (Minimum drei) kann bei Patienten mit cN+ BCa onkologisch sinnvoll sein, indem sich die Wartezeit bis zur definitiven lokalen Therapie bei jenen Patienten reduziert, bei denen es auf ein Nichtansprechen der Chemotherapie hinausläuft.

Muskelinvasiver Blasenkrebs Behandlung mit Pembrolizumab und Radiochemotherapie

Mit zusätzlicher Bestrahlung könnte sich die Effektivität der Immuncheckpoint-Inhibition verbessern. Diesbezüglich wurde die Kombination von Pembrolizumab und Radiochemotherapie (RCT) für muskelinvasivem Blasenkrebs (MIBC) als vielversprechend erwogen. Aktuell wurden die Praktikabilität und die Sicherheit von Pembrolizumab in Kombination mit RCT bei MIBC bewertet.

• Eine Kombination von Pembrolizumab mit RCT bei MIBC erwies sich mit beherrschbarer Toxizität als praktikabel und zeitigte eine vielversprechende Rate an Komplettremissionen.

Die einarmige Phase-2-Studie wurde mit 28 für RCT geeigneten Teilnehmern durchgeführt, die cT2-T4aN0M0 MIBC hatten (Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status 0–1; berechnete glomeruläre Filtrationsrate 40 ml/min). Bestrahlung der gesamten Blase (RT; 64 Gy in 32 täglichen Fraktionen, über 6,5 Wochen, kombiniert mit Cisplatin (35 mg/m² intravenös (IV) wöchentlich, sechs Dosen) und Pembrolizumab (200 mg IV q3 Wochen, sieben Dosen), beides mit RT beginnend. Zur Überwachung wurden Zystoskopie/Biopsie und CT-Scans 12 und 24 Wochen nach der RCT durchgeführt.

Der primäre Endpunkt war die Ausführbarkeit, bestimmt durch eine im Voraus festgelegte zufriedenstellend niedrige Rate an nichturologische-Toxizität der Grade-3/+ oder Abschluss der vorgehabten RCT. Sekundäre Endpunkte waren komplettes zystoskopisches Ansprechen, lokoregionäres progressionsfreies Überleben (LRPFS), fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) und Gesamtüberleben (OS).

Teilnehmer-Charakteristika

Von geplanten 30 Teilnehmern wurden 28 an sechs australischen Zentren rekrutiert. Ein Teilnehmer hatte die Radiochemotherapie absolviert und zwei Dosen Pembrolizumab erhalten, stieg dann aber aus dem Follow-up aus und war für Effektivität oder unerwünschte Ereignisse nicht bewertbar.

Die meisten Teilnehmer (25/28, 89%) hatten reine Übergangszellkarzinome. Alle Patienten absolvierten ihr planmäßiges Bestrahlungsschema

mit 64 Gy/32 Fraktionen. Bei vier Patienten war mehr als eine Dosis Cisplatin aufgrund unerwünschter Ereignisse ausgelassen worden. Doch die mittlere relative Dosis von Cisplatin betrug 92% der vorgesehenen Dosis. Die mittlere relative Dosis der planmäßigen Pembrolizumab-Dosierung betrug 97%.

Nicht tolerierbare Toxizität

Neun Teilnehmer (32%) erlitten innerhalb von 12 Wochen nach Behandlungsabschluss ein Ereignis von im Voraus festgelegter unerträglicher Toxizität. Zwei dieser neun Patienten erfuhren unerwünschte Ereignisse, die auf mehr als eine der vorher definierten unzumutbaren Toxizitäten zutraf. Einer dieser Patienten starb an respiratorischer Insuffizienz mit Exazerbation einer zugrundeliegenden obstruktiven Atemwegserkrankung.

Nur zwei Teilnehmer entwickelten immunbezogene Toxizitäten, die als unerträglicher Toxizität gelten konnten. Ein Teilnehmer erfuhr eine Grade-3-Kolitis und einer erlebte innerhalb von 12 Wochen nach dem Behandlungsabschluss eine Grad-3-Polymyalgie.

Weitere zwei Teilnehmer erlitten innerhalb von 12 Wochen nach Beendigung der Behandlung Grad-3/4-Toxizität. Allerdings hatten beide Patienten zu diesem Zeitpunkt den Progress zu nicht therapierbarer Krankheit und wurden von der Analyse ausgeschlossen, zumal die Toxizitäten Folgetherapien zuzusprechen galten. Einer dieser Teilnehmer erfuhr eine Grad-3-Anämie sekundär zur palliativen Chemotherapie nach der Entwicklung von Metastasen. Der andere hatte eine Grad-4-Sepsis nach der Zystektomie, die

sich nach lokoregionärer Progression mit pelvinen Lymphknotenmetastasen bildete.

Ein weiterer Teilnehmer entwickelte zwar Grad-3-Autoimmun-Nephritis, doch diese trat erst nach 12 Wochen auf und wurde laut Protokoll nicht als nicht hinnehmbare Toxizität gewertet.

Insgesamt 11 der 28 Teilnehmer (39%) erlitten Grad-3/4-Toxizität. Die beiden häufigsten unerwünschten Ereignisse der Grade 3–4 waren Zystitis (3/28) und Hämaturie (2/28).

Bis zur Woche 19 hatten 19 von 21 bewertbaren Patienten eine zystoskopische CR erreicht. In Woche 31 war CR bei 23/26 (88%) und Progression bei 3/26 (12%) der bewertbaren Teilnehmer das beste Gesamtansprechen—zwei Teilnehmer hatten initial eine lokoregionäre Lymphknoten-Progression erfahren und ein weiterer hatte Fernmetastasen entwickelt. Zwei Teilnehmer waren für sekundäre Endpunkte zum Ansprechen nicht bewertbar: Ein Patient zog seine Einwilligung zurück und einer starb an der infektiösen Exazerbation seiner bereits vorhandenen chronischen Atemwegserkrankung.

Nach einem medianen Follow-up von 31 Monaten, betrug das mediane OS 39 Monate. Das berechnete OS und das DMFS erreichten nach 12 Monaten 92% bzw. 85%. Für das lokoregionäre PFS wurde nach 12 Monaten 88% bestimmt.

Red. ◀

Weickhardt A, Foroudi F, Lawrentschuk N, et al. 2024. Pembrolizumab with chemoradiation as treatment for muscle-invasive bladder cancer: Analysis of safety and efficacy of the PCR-MIB phase 2 clinical trial (ANZUP 1502). Eur Urol Oncol 7:469–477.

Ob Gel oder Injektion – Testosteron hat einen Namen: Besins Healthcare



**Für jeden Patienten die passende Therapie.
Alles aus einer Hand.**

Besins Healthcare Germany GmbH, Berlin. Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g Gel / Testogel® 40,5 mg transdermales Gel im Beutel. Wirkstoff: Testosteron. Verschreibungspflichtig. **Testosteron Besins® 1000 mg/4 ml Injektionslösung.** Wirkstoff: Testosteronundecanoat. Verschreibungspflichtig. **Zus.: Testogel Dosiergel:** 1 g Gel enth. 16,2 mg Testosteron. Eine Betätigung der Dosierpumpe liefert 1,25 g Gel, das 20,25 mg Testosteron enthält. **Testogel 40,5 mg:** 1 Beutel mit 2,5 g Gel enth. 40,5 mg Testosteron (entspr. 16,2 mg/g). Sonst. Bestand.: Carbomer 980, Isopropylmyristat (Ph. Eur.), Ethanol 96 %, Natriumhydroxid, gereinigtes Wasser. **Testosteron Besins 1000 mg/4 ml:** 1 ml Injektionslösung enth. 250 mg Testosteronundecanoat, entspr. 157,9 mg Testosteron. 1 Durchstechflasche mit 4 ml Injektionslösung enth. 1000 mg Testosteronundecanoat, entspr. 631,5 mg Testosteron. Sonst. Bestand.: Benzylbenzoat, raffiniertes Rizinusöl. **Anw.:** Testosteronersatztherapie bei männlichem Hypogonadismus, wenn der Testosteronmangel klinisch u. labormedizinisch bestätigt wurde. **Gegenanz:** Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff od. einen der sonst. Bestandteile. **Testogel Dosiergel/ Testogel 40,5 mg:** Bekanntes Prostatakarzinom od. Brustkrebs bzw. entsprechender Verdacht. **Testosteron Besins 1000 mg/4 ml:** Androgenabhängiges Karzinom der Prostata od. der männlichen Brustdrüse, frühere od. bestehende Lebertumoren, Anw. bei Frauen. **Nebenw.:** **Testogel Dosiergel:** psychische Störungen, Hautreaktionen an der Applikationsstelle, emotionale Symptome (Stimmungsschwank., affektive Störung, Wut, Aggression, Ungeduld, Schlaflosigkeit, abnorme Träume, gesteigerte Libido), Hautreaktionen (Akne, Alopezie, trockene Haut, Hautläsionen, Kontaktdermatitis, veränderte Haarfarbe, Hautausschlag, Überempfindlichkeit an der Applikationsstelle, Juckreiz an der Applikationsstelle), erhöhte PSA-, Hämatokrit-, Hämoglobin-Werte, maligne Hypertonie, Hitzewallungen, Venenentzünd., Durchfall, Blähungen, Schmerzen im Mund, Gynäkomastie, Brustwarzenbeschwerden, Hodenschmerzen, häufigere Erektionen, eindrückbares Ödem. **Testogel 40,5 mg:** Hautreaktionen (Reaktionen an der Anwendungsstelle, Erytheme, Akne, trockene Haut), Stimmungsschwankungen, Schwindel, Parästhesie, Amnesie, Hyperästhesie, Hypertonie, Diarrhoe, Haarausfall, Nesselsucht, Gynäkomastie (kann persistieren; häufig bei Pat., die wg. Hypogonadismus behandelt werden), Mastodynie, Prostatabeschwerden, Kopfschmerzen, Veränderungen von Laborwerten (Polyzythämie, Lipide), Hämatokrit-, Erythrozyten-, Hämoglobinanstieg. Nach d. Markteinführung identifizierte bzw. in d. Literatur berichtete Nebenw. nach oraler, parenteraler od. transdormaler Anwend. v. Testosteron: Hämatokrit-, Erythrozyten-, Hämoglobinanstieg, Neoplasien in d. Leber, Priapismus, Gelbsucht, abnorme Leberfunktionstests, Prostatakarzinom (keine schlüssigen Daten), Gewichtszunahme, Elektrolytveränderungen (Retention von Natrium, Chlorid, Kalium, Calcium, anorganischen Phosphaten u. Wasser) bei längerer Behandlung u./od. hoher Dosierung, Nervosität, Depression, Feindseligkeit, Schlafapnoe, Akne, Seborrhoe, Glatzenbildung, Muskelkrämpfe, Harnverhalten, Libidoveränderungen, häufigere Erektionen, reversible Unterdrückung od. Verringerung der Spermatogenese u. Verkleinerung der Hoden bei Therapie mit hohen Dosen Testosteron, Prostataanomalien, Wasserretention u. Ödeme (bei langfristiger Therapie od. Therapie mit hohen Dosen Testosteron), Überempfindlichkeitsreaktionen. Aufgrund des Alkoholgehaltes können häufige Anwendungen Hautreizungen u. trockene Haut hervorrufen. **Testosteron Besins 1000 mg/4 ml:** Häufig: Polyzythämie, Anstieg des Hämatokrits, Anstieg der Erythrozyten, Anstieg von Hämoglobin; Gewichtszunahme; Hitzewallung; Akne; Anstieg des prostataspezifischen Antigens, abnormaler Untersuchungsbefund der Prostata, benignes Prostatahyperplasie; versch. Arten von Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen, Beschwerden, Pruritus, Rötung, Hämatoeme, Reizung, Reaktion). Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen; Appetitzunahme, Anstieg von Glykohämoglobin, Hypercholesterinämie, Anstieg der Triglyceride im Blut, Anstieg von Cholesterin 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 Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; Alopezie, Erythem, Hautausschlag einschl. papulöser Hautausschlag, Pruritus, trockene Haut, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelkrampf, Muskelzerrung, Muskelschmerzen), Steifigkeit in der Skelettmuskulatur, Anstieg der Kreatinphosphokinase im Blut; Abnahme des Harnflusses, Harnverhaltung, Harnwegsstörung, Nykturie, Dysurie; Prostatahypertrophie, Verhärtung der Prostata, Prostatitis, Prostata-Störungen, Störung der Libido, Hodenschmerzen, Verhärtung der Brust, Brustschmerz, Gynäkomastie, Anstieg des Estradiols, Anstieg des Testosterons; Müdigkeit, Asthenie, Hyperhidrosis und Nachtschweiß. Selten: pulmonale Öl-Mikroembolie. Zusätzl. Nebenwirkungen während der 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 i. Allg. eine reversible Unterdrückung od. Verminderung der Spermatogenese und Abnahme der Hodengröße. Eine Testosteronersatztherapie bei Hypogonadismus kann in seltenen Fällen schmerzhaft Dauererektionen (Priapismus) verursachen, in hohen Dosierungen od. bei Langzeittherapie gelegentlich gehäuftes Auftreten von Wasserretention und Ödemen. **Warnhinw.:** Testogel Dosiergel: Enthält 0,9 g Alkohol (Ethanol) pro Dosis von 1,25 g Gel. Testogel 40,5 mg: Enthält 1,81 g Alkohol (Ethanol) pro Beutel mit 2,5 g Gel. Testosteron Besins 1000 mg/4 ml: Enthält Benzylbenzoat. Packungsbeilage beachten. Stand: 07/2024, Vers. 1.1

Fortgeschrittenes metastasiertes Urothelkarzinom Effektivitätsvergleich von Enfortumab Vedotin zwischen Patienten nach Behandlung mit Avelumab oder Pembrolizumab

Enfortumab Vedotin (EV) ist ein neues Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das für ein gegenüber einer Vorbehandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) refraktäres metastasiertes Urothelkarzinom (mUC) zugelassen ist. Allerdings sind Effizienzunterschiede von EV nach dem jeweiligen ICI und Prognosefaktoren nicht richtig bekannt. Die Effektivität von EV bei Patienten mit mUC, die mit Avelumab oder mit Pembrolizumab behandelt worden waren, wurde verglichen und Prognosefaktoren ermittelt.

- Für die Patienten mit der EV-Behandlung nach Avelumab war das PFS gegenüber den Patienten mit EV nach Pembrolizumab signifikant vorteilhafter.

- Andererseits wurde für das OS kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen registriert.

- Da die Prognose für kachektische Patienten äußerst schlecht ist, sollte der Beginn einer EV-Behandlung mit den Patienten diskutiert werden.

In der Studie wurden aus fünf akademischen Kliniken in Japan die Krankenberichte von 100 Patienten mit fortgeschrittenem mUC, die EV nach der Behandlung mit Avelumab (n=21) oder Pembrolizumab (n=79) erhalten hatten, ausgewertet.

Das mittlere Alter der mehrheitlich männlichen Patienten (67%) betrug 73,6 Jahre. Bei 54% der Patienten bestand eine Raucherhistorie, oder sie waren aktuell Raucher. Viszerale Metastasen lagen bei 52,3% der Patienten mit EV nach Avelumab und bei 67% bei denen mit EV nach Pembrolizumab vor ($p=0,30$). In 19% bzw. 16,4% der Fälle ($p=0,75$) waren Lebermetastasen vorhanden. Die Patientencharakteristika waren in beiden Gruppen vergleichbar.

Der mediane Followup-Zeitraum umfasste 7,6 Monate (Bereich: 0,97–15,5 Monate) in der EV-nach-Avelumab (EVnAve)-Gruppe und 6,4 Monate (Bereich: 0,4–16,6 Monate) in der EV-nach-Pembrolizumab (EVn-

Pembro)-Gruppe. Insgesamt 31 Patienten verstarben; davon vier in der EVnAve-Gruppe (19%) und 27 in der EVnPembro-Gruppe (34,1%).

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) aller 100 Patienten betrug 6,5 Monate. In der EVnAve-Gruppe waren es 10,4 Monate und 5,2 Monate in der EVnPembro-Gruppe. Damit war das Überleben mit EV nach Avelumab signifikant vorteilhafter ($p=0,039$; **Abb. 1**).

Das mediane Gesamtüberleben (OS) aller 100 Patienten erreichte 14,7 Monate. In der EVnAve-Gruppe war es nicht bestimmbar, und betrug in der EVnPembro-Gruppe 14,7 Monate. Gleichwohl bestand zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied ($p=0,17$; **Abb. 2**). Eine Komplettremission/partielle Remission wurde bei 14,2%/52,3% der Patienten in der EVnAve-Gruppe und bei 2,5%/44,3% derer in der EVnPembro-Gruppe erreicht.

In der EVnAve-Gruppe betrug die

objektive Ansprechrates (ORR) 66,6%. In der EVnPembro-Gruppe waren es 46,8% ($p=0,14$). Die Krankheitskontrollrate betrug in der EVnAve-Gruppe 85,7% und 70,8% in der EVnPembro-Gruppe ($p=0,26$).

Mittels Multivariater Analyse wurden histologische Varianten (HR: 21,4, $p=0,000017$), Lebermetastasen (HR: 4,5, $p=0,0018$), niedriges Serum-Albumin (Alb <3,3 g/dl; HR: 4,2, $p=0,0031$) und hohes Serum-CRP (C-reaktives Protein) >1,9 mg/dl; HR: 3,3, $p=0,011$) in den EV-nach-ICI-Gruppen als signifikante unabhängige ungünstige Prognosefaktoren identifiziert. Auf 32 Patienten mit Kachexie trafen sowohl ein niedriges Serum-Alb als auch ein hohes Serum-CRP zu. Die medianen OS und PFS dieser Patienten betragen 6,0 bzw. 0,93 Monate. *Red. ◀*

Hirasawa Y, Adachi T, Hashimoto T, et al. 2024. Comparison of the efficacy of enfortumab vedotin between patients with metastatic urothelial carcinoma who were treated with avelumab or pembrolizumab: real-world data from a multi-institutional study in Japan. J Cancer Res Clin Oncol 150:182.

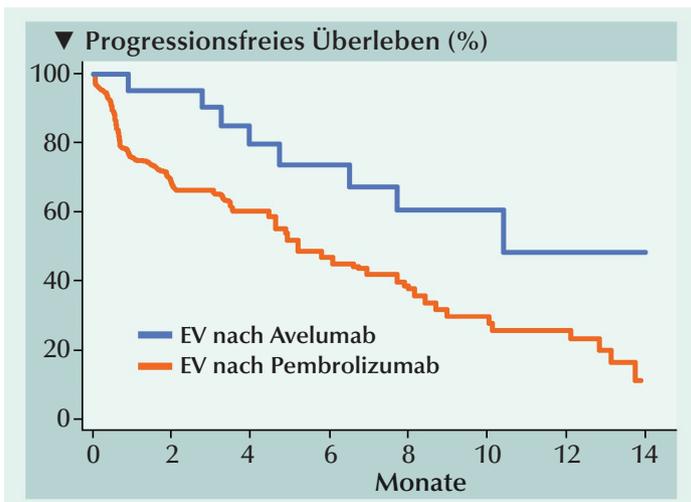


Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens nach Behandlungsgruppe.

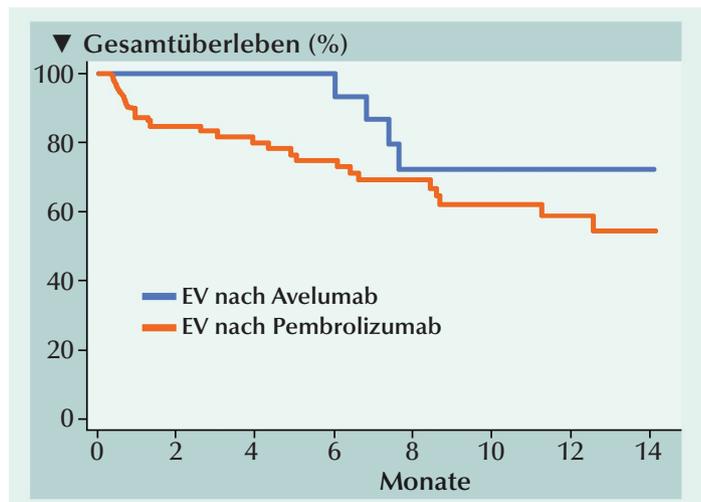


Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens mit EV nach Avelumab und EV nach Pembrolizumab.

Urothelkarzinom

Verbindung von Tumormutationslast und Mikrosatelliteninstabilität mit dem Ansprechen auf einen Immuncheckpoint-Inhibitor

Die Mikrosatelliteninstabilität (MSI) und die Tumormutationslast (TML) sind mit der Effektivität eines Immuncheckpoint-Inhibitors (ICI) assoziiert. Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen der TML und dem MSI-Status mit dem Überleben von ICI-behandelten Patienten mit Urothelkarzinom (UC).

Insgesamt 411 Patienten wurden in 15 Institutionen mit ICI-Monotherapie behandelt. Primärer Endpunkt war das mediane Gesamtüberleben (mOS). Sekundäre Endpunkte umfassten die beobachtete Ansprechrate (ORR) und das mediane progressionsfreie Überleben (mPFS) ab dem Beginn der ICI.

Erstlinien-Upfront-Behandlung

Bei Patienten mit einer TML ≥ 10 war das mediane OS numerisch länger als bei einer TML < 10 (35 vs. 26 Monate, HR=0,6 $p=0,08$). Bei Patienten mit MSI-H-Tumor war das mOS nicht erreicht und bei einem MSI-S-Tumor 22 Monate. Wurde das TML allerdings als eine kontinuierliche Variable behandelt, ergab sich eine statistisch signifikante Assoziation zwischen TML und OS (HR=0,96, $p=0,01$). Die ORR erreichte 40% (21/52) betrug Patienten mit TMB ≥ 10 vs. 31% (22/70) und bei Patienten mit TML < 10 (OR=1,5). Die ORR betrug bei Patienten mit MSI-H 48% und 33% bei Patienten mit MSI-S-Tumor. Das mPFS war zwischen den Gruppen mit TML ≥ 10 und TML < 10 vergleichbar (mPFS 6 vs. 4 Monate, HR=0,7) und denen mit einer hohen MSI (MSI-H) vs. einem stabilen MSI (MSI-S)-Tumor (mPFS 5 vs. 4 Monate).

Zweitlinienbehandlung

Das OS unterschied sich statistisch nicht. Doch das mOS war bei Patienten mit TML ≥ 10 numerisch länger als bei einer TML < 10 (mOS 20 vs. 12 Monate, HR=0,9, $p=0,7$) und bei Patienten mit MSI-S- und MSI-H-Tumor 17 bzw. 12 Monate. Die ORR betrug 22% (4/18) bei Patienten mit TML ≥ 10 vs. 8% (2/37) bei Patienten mit TML < 10 (OR = 3,2,

$P=0,2$). Die ORR war 13% bei Patienten mit MSI-H- und 14% bei Patienten mit MSI-S-Tumor. Das mPFS war in den Gruppen mit TML ≥ 10 und TMB < 10 vergleichbar (jeweils 4 Monate). Gleiches galt zwischen Patienten mit MSI-H- bzw. MSI-S-Tumor.

1L Erhaltungstherapie mit Avelumab (mAV) nach PBC ohne Progression

Insgesamt 89 Patienten ohne Progression erhielten eine Avelumab-Erhaltungstherapie nach platinbasierter Chemotherapie (PBC). Die Patienten hatten zumeist einen UC-Primärtumor des unteren Harntrakts (80%), eine reine UC-Histologie (71%) und einen ECOG PS 0-1 (90%); 72% der Patienten hatten Cisplatin und 28% Carboplatin als Induktionstherapie. Bei den meisten Patienten (62%) wurde Ansprechen registriert (komplett oder partiell) und 38% hatten nach der PBC eine stabile Krankheit. Das OS war bei Patienten mit TML ≥ 10 statistisch signifikant länger als bei Patienten mit TML < 10 (61 vs. 17 Monate (Abb.); HR=0,2, $p=0,006$) und numerisch länger bei jenen mit MSI-H (mOS NR) vs. MSI-S (mOS 24 Monate). Auch mit TML als kontinuierlicher Variable resultierte eine signifikante Assoziation mit dem OS (HR=0,9, $p=0,02$). Die ORR betrug 15% (4/26) bei Patienten mit TML ≥ 10 vs. 17% (5/30) bei denen mit TML < 10 . Von den 3 Patienten mit Avelumab-Erhaltungstherapie hatte einer mit MSI-H-Tumor ein Kompletansprechen und zwei hatten stabile Krankheit als bestes Ansprechen. Von den 75 Patienten mit MSI-S-Tumor hatten 6 ein komplettes, 6 ein partielles Ansprechen, 29 hatten stabile Krankheit, 27 waren progredi-

ent, und 7 hatten ein unbekanntestes Ansprechen. Das mPFS war zwischen Patienten mit einer TML ≥ 10 und einer TML < 10 vergleichbar (5 vs. 4 Monate); sowie bei jenen mit MSI-H und MSI-S.

Adjuvante Behandlung mit ICI

Fünfzehn Patienten erhielten adjuvant einen ICI. Das mediane Follow-up vom Zeitpunkt des Beginns mit adjuvanten ICI betrug 25 Monate. Bei Patienten mit einer TML ≥ 10 (n=6) war das mediane OS nicht erreicht (NR) und 56 Monate bei Patienten mit der TML < 10 (n=9). Das mDFS betrug 11 Monate bei Patienten mit der TML ≥ 10 (n=6) und 30 Monate bei Patienten mit der TML < 10 (n=9). Alle Patienten hatten einen MSI-S-Status mit dem mOS von 55 Monaten und dem mDFS von 30 Monaten. Red. ◀

Bakaloudi DR, Talukder R, Makrakis D, et al. 2024. Association of tumor mutational burden and microsatellite instability with response and outcomes in patients with urothelial carcinoma treated with immune checkpoint inhibitor. Clin Genitourin Cancer 22, 102198.

- Bei Patienten mit hoher Tumor-Mutationslast (TML) und hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI) wurde mit Immuncheckpoint Inhibitoren (ICI) ein numerisch längeres OS registriert.

- Das mediane OS war bei Patienten mit einer TML ≥ 10 länger als bei einer TMB < 10 und mit hoher MSI und stabilem MSI (MSI-S)-Tumor nach ICI-Therapie; insbesondere mit Avelumab-Erhaltungstherapie.

- Die Ansprechraten auf ICI waren bei hoher TML und MSI besser als bei niedriger TML (< 10) und stabiler MSI.

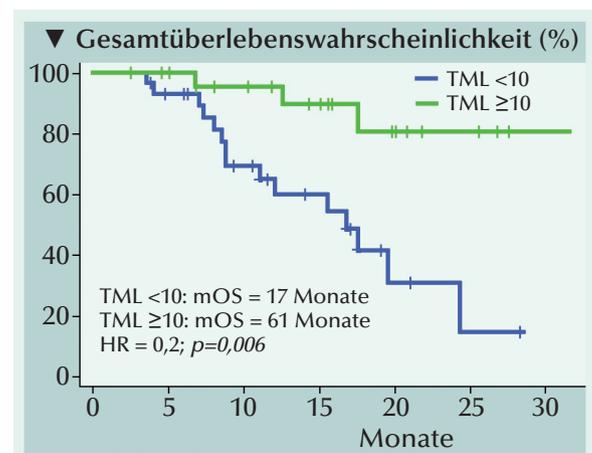


Abb. 2: Gesamtüberleben bei mit Avelumab-Erhaltungstherapie behandelten Patienten stratifiziert nach TML-Status.

Metastasiertes klarzelliges Nierenzellkarzinom (mkzNZK) Rolle der zytoreduktiven Nephrektomie in der Ära der Immuntherapie

Die Behandlungslandschaft beim mNZK hat sich mit dem Aufkommen zielgerichteter Therapien und den Immuncheckpoint-Inhibitoren verlagert. Die am klinischen Ergebnis gemessene Effektivität der zytoreduktiven Nephrektomie (CN) ist in Fällen von mkzNZK ungeachtet zweier diesbezüglicher Studien mit Sunitinib als der Standardbehandlung beim mNZK (SURTIME und CARMENA) weiterhin unbestimmt. Für die Bedeutung der operativen Intervention bei der Behandlung des mNZK wird insbesondere die zeitliche Sequenz der CN kontrovers beurteilt.

• In einer adjustierten Analyse der nationalen registerbasierten NZK-Datenbank ergaben sich günstigere Ergebnisse für Patienten, die eine CNIO oder eine IOCN erhalten hatten als nur eine IO alleine.

• Die gegenwärtig verfügbaren Daten lassen erkennen, dass die Kombination von CN und IO geeignet ist, die klinischen Ergebnisse für Patienten mit mNZK zu verbessern.

Die National Cancer Database wurde nach Patienten mit metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom im Stadium IV durchsucht, die in den Jahren 2004-2020 eine Immuntherapie (IO) mit oder ohne Nephrektomie erhalten hatten. Das Gesamtüberleben (OS) wurde vergleichend unter drei folgenden Gruppen ermittelt: alleine eine IO, eine IO gefolgt durch die CN (IOCN), die CN gefolgt durch eine IO (CNIO). Anhand von Cox-Modellen wurde das OS nach Adjustierungen für soziodemographische Variablen, Gesundheit und diverse Gesundheitseinrichtungen nach Behandlungsgruppen verglichen.

Dem Erfordernis einer Stadium-IV-Erkrankung entsprachen 7.983 Patienten mit Nierenzellkarzinom,

die eine IO erhalten hatten. Diese Patienten wurden den 3 Behandlungsgruppen wie folgt zugeordnet: IO alleine (n=5.181; 64,90%), IOCN (n=342; 4,28%) und CNIO (n=2.460; 30,82%). Ferner ließen die Ergebnisse darauf schließen, dass die meisten Patienten (n=6.125; 79,80%) ihre Behandlung im großstädtischen Bereich an vorwiegend akademischen Einrichtungen (3.467 (44,6%) erfahren hatten. Bei 70,41% Patienten der Studienpopulation (n=5.747) wurde ein Charlson-Deyo-Komorbiditäts-Index von 0 festgestellt. Im Chi-square-Test ergab sich eine signifikante Assoziation zwischen der Behandlungsart und dem Mortalitätsstatus [$\chi^2(2)=218,0, p<0,001$].

Im Zeitraum von 2004–2020 wurde die geringste Mortalität (35,7%) bei der Kohorte registriert, in der

die CN nach einer IO durchgeführt worden war. Danach kamen Patienten mit der CN vor einer IO (59%) und schließlich jene mit alleiniger IO (89,7%). Nach Adjustierung für soziodemographische und gesundheitliche Kovariate, erfuhren Patienten, die eine IO gefolgt von einer CN oder eine CN gefolgt von einer IO erhalten hatten, im Vergleich zu Patienten, die allein eine IO erhalten hatten, eine 64%-ige (adjustiertes Hazard Ratio [aHR]= 0,36, $p=0,006$) bzw. 47%-ige (aHR=0,53, $p=0,001$) Risikoreduktion. Patienten mit afro-amerikanischen Wurzeln wiesen im Vergleich zu weißen Patienten ein um 17% höheres Mortalitätsrisiko auf (aHR, 1,17, $p=0,002$). Aufgrund eines hohen Anteils fehlender Daten zu Hirn- (25,8%), Lungen- (26,1%), Leber- (25,8%) und Knochenmetastasen (25,7%) bei der Diagnose, führte eine Adjustierung für diese Variablen in den Cox-Modellen zu einer großen Stichprobenverzerrung. Daher wurde eine Sensitivitätsanalyse mit Adjustierungen für Hirn-, Lungen-, Leber- und Knochenmetastasen bei der Diagnosestellung durchgeführt. Dabei änderten sich die Schlussfolgerungen für IOCN (aHR=0,46, $p<,01$) und CNIO (aHR=0,56, $p<,001$) nicht. Den Ergebnissen liegt der erwartete Rückgang der CN und der Anstieg bei den IO-Therapien zugrunde. Red. ◀

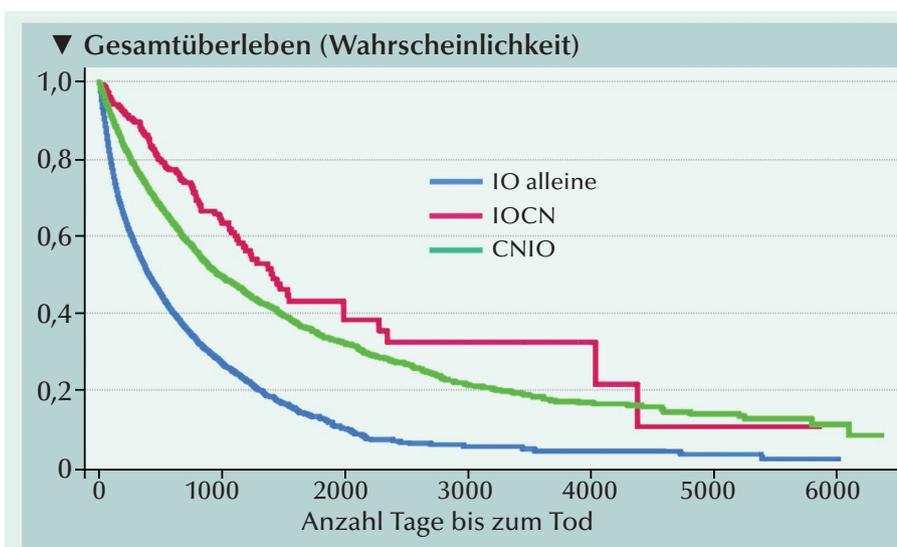


Abb.: Kaplan-Meier-Kurven der Überlebenswahrscheinlichkeit der drei mit einer Immuntherapie (IO) alleine oder einer IO vor oder nach der zytoreduktiven Nephrektomie behandelten Studiengruppen.

Zerdan MB, Niforatos S, Arunachalam S, et al. 2024. Role of cytoreductive nephrectomy in metastatic clear cell renal cell carcinoma in the era of immunotherapy: An analysis of the National Cancer Database. Clin Genitourin Cancer 22:102193.

Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom Erstlinientherapie mit Nivolumab plus Cabozantinib vs. Sunitinib

Nivolumab plus Cabozantinib (NIVO + CABO) war auf Grundlage der in der Phase-III- Studie CheckMate 9ER nachgewiesenen Überlegenheit gegenüber Sunitinib (SUN) zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (NZK) zugelassen worden. Die nach 44,0 Monaten aktualisierte Effektivität und die Sicherheit in der Intent-to-treat (ITT)-Population sowie die Ergebnisse weiteren Subgruppenanalysen nach dem prognostischen International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)-Risikoscore wurden berichtet.

Patienten mit behandlungsnaivem fortgeschrittenem NZK erhielten NIVO 240 mg alle 2 Wochen plus CABO 40 mg einmal täglich oder SUN 50 mg für 4 Wochen (6-wöchentliche Zyklen), bis zur Progression/nicht tolerierbarer Toxizität (maximal 2 Jahre Behandlung mit NIVO). Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) nach dem verblindeten unabhängigen zentralen Review (BICR). Sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS), die objektive Ansprechrate (ORR) per BICR sowie Sicherheit und Verträglichkeit.

Effektivitätsergebnisse

Das mediane PFS war in der ITT-Population mit NIVO+CABO vs. SUN verbessert (16,6 vs. 8,4 Monate; Hazard Ratio [HR], 0,59). Auch das PFS war nach 36 Monaten zugunsten von NIVO+CABO (23,2% vs. 11,3%; **Abb. 1**). Eine verbesser-

tes PFS ergab sich auch für die intermediäre (HR, 0,63), die ungünstige (HR 0,37) und die kombinierte intermediär/ungünstige IMDC-Risikogruppe (HR, 0,56). In der günstigen Risikogruppe bestand der Trend zugunsten von NIVO+CABO (HR, 0,72).

Die ORR war mit NIVO+CABO (56,0%) vs. SUN (28,0%) in der ITT-Population und allen IMDC-Risikogruppen verbessert. Höhere Raten an Komplettansprechen wurden mit NIVO+CABO vs. SUN in der ITT-Population (13,3% vs. 4,9%) und in allen IMDC-Risikogruppen bestimmt; inklusive der günstigen Risikogruppe (16,2% vs. 9,7%) und der kombinierten intermediär/ungünstigen Risikogruppe (12,4% vs. 3,5%). In der ITT-Population war die Progressionsrate mit NIVO+CABO niedriger als mit SUN (6,5% vs. 14,0%); ebenso in der kombinierten intermediär/ungünstigen-Risikogruppe (7,6% vs. 17,2%); vergleichbare Progressions-

raten ergaben sich in der günstigen Risikogruppe (2,7% vs. 2,8%).

Die mediane Dauer des Ansprechens betrug in der ITT-Population 22,1 Monate mit NIVO+CABO vs. 16,1 Monate mit SUN. Vergleichbare Trends bestanden in allen IMDC-Risikogruppen. Die OS-Ergebnisse begünstigten in der ITT-Population NIVO+CABO vs. SUN (median OS 40,3 vs. 35,5 Monate; HR, 0,70). Die OS-Wahrscheinlichkeit nach 36 Monaten betrug mit NIVO+CABO 58,7% vs. 49,5% mit SUN. Eine Verbesserung des OS wurde auch für die intermediäre (HR 0,75), die ungünstige (HR 0,46) sowie die kombiniert intermediäre/ungünstige IMDC-Risikogruppe festgestellt (HR 0,65; **Abb. 2**). In der günstigen Risikogruppe ergab sich kein Unterschied beim OS (HR 1,07).

Red. ◀

Powles T, Burotto M, Escudier B, et al. 2024. Nivolumab plus cabozantinib vs. sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended follow-up from the phase III randomised CheckMate 9ER trial. ESMO Open 9:102994.

- Nach ausgedehntem Follow-up stimmten die Benefits bezüglich Überleben und Therapieansprechen mit NIVO + CABO mit den vorherigen Follow-ups überein.

- Die Sicherheit war gleichbleibend beherrschbar.

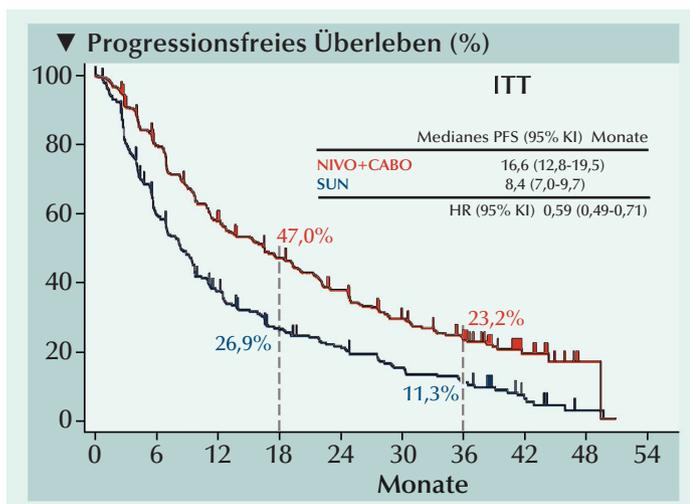


Abb. 1: Progressionsfreies Überleben nach dem verblindeten, unabhängigen, zentralen Review in der Intent-to-treat-Population.

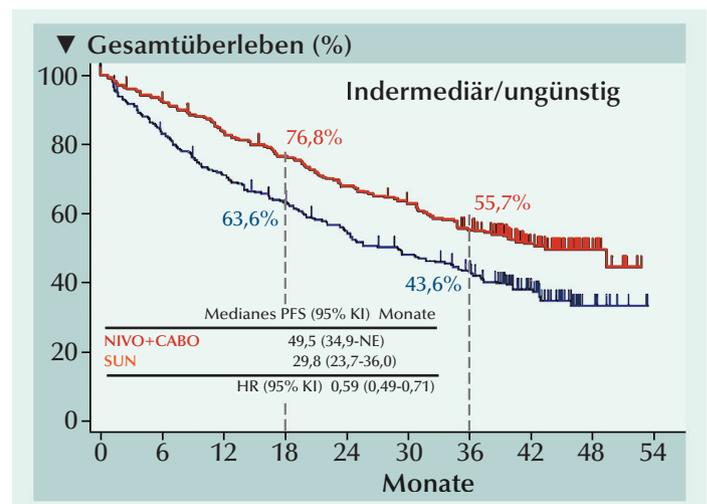


Abb. 2: Gesamtüberleben in der kombiniert intermediär/ungünstigen IMDC-Risikogruppe.

Metastasiertes Nierenzellkarzinom Charakterisierung von Fällen mit aufgeschobener, vorheriger oder keiner zytoreduktiven Nephrektomie

Die Rolle der zytoreduktiven Nephrektomie (CN) in der Ära von Kombinationsimmuntherapien wurde bislang noch nicht gründlich charakterisiert. Charakteristika und Ergebnisse der Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (mNZK), die eine Immunonkologie (IO)-basierte Kombinationstherapie erhalten hatten, wurden nach CN-Status bewertet.

• **Trotz der mit dem Aufkommen der neuen therapeutischen Optionen veränderten Praxismuster, kann die CN bei sorgsam ausgewählten Patienten nach wie vor als eine effektive operative Intervention dienen.**

In der International mRCC Database Consortium (IMDC), wurden Patienten mit mNZK identifiziert, die in der Erstlinie eine IO-basierte Kombinationstherapie erhalten hatten. Als Upfront-CN war eine CN bis zu 3 Monate vor der diagnostizierten Metastasierung aber vor Beginn einer systemischen Therapie festgelegt worden. Die aufgeschobene CN war als CN nach Beginn der systemischen Therapie definiert. Das Gesamtüberleben (OS) vom Beginn der systemischen Therapie wurde mit Cox Regression ermittelt. Um einen potenziellen Bias einzudämmen, wurden für den CN-Status eine Landmark-Zeit von 12-Monaten und eine zeitveränderliche Kovariate angewendet.

Bildung der Kohorten

Insgesamt 807 Patienten mit mNZK aus dem IMDC, die in der Erstlinie eine IO-basierte Kombinationsthe-

rapie erhalten hatten, entsprachen den Eignungskriterien der Studie. Die mediane Zeit von der Upfront-CN bis zur Einleitung der systemischen Therapie betrug 3,3 Monate (Interquartilbereich (IQR) 1,8–7,1). Die mediane Zeit vom Beginn der systemischen Therapie bis zur aufgeschobenen CN betrug 6,8 Monate (IQR 3,9–11,7). Von den 40, 327, und 440 Patienten, die sich der aufgeschobenen CN, der Upfront-CN bzw. keiner CN unterzogen hatten waren einer (2,5%), 43 (13%) und 107 (24%) gestorben, und sieben (18%), 102 (31%) bzw. 162 (37%), waren innerhalb der repräsentativen 12-Monate Landmark-Zeit zensiert worden. Für die Landmark-Analyse wurden 24, 182 bzw. 179 Patienten in die Subgruppen mit aufgeschobener, Upfront- und ohne CN eingestuft. Insgesamt 280 Patienten (73%) hatten eine IO/IO- und 105 (27%) eine IO/Tyrosinkinase-Kombinationstherapie erhalten.

Baseline-Patientencharakteristika und bestes Gesamtansprechen auf die Erstlinientherapie

Die Subgruppe, die sich keiner CN unterzogen hatte (vs. Upfront-CN vs. aufgeschobene CN) war älter (63 Jahre vs. 60 Jahre vs. 57 Jahre; $p=0,001$) und ein höherer Anteil Patienten hatte Knochenmetastasen (44% vs. 23% vs. 26%; $p<0,001$), wohingegen ein geringerer Anteil keine klarzellige Histologie hatte (7,6% vs. 14% vs. 45%; $p<0,001$) und sarkomatoide Differenzierung (12% vs. 27% vs. 29%; $p=0,004$). Die Subgruppe mit Upfront-CN (vs. die ohne CN vs. die mit aufgeschobener CN) hatte einen geringeren Anteil Patien-

ten mit ungünstigem IMDC-Risiko (23% vs. 43% vs. 47%; $p<0,001$). Die objektive Ansprechrates betrug in den Subgruppen mit aufgeschobener CN, mit Upfront-CN und ohne CN 57%, 59% bzw. 47% ($p=0,094$).

Post-Landmark OS nach CN-Status und anderer Kovariate

Zum Zeitpunkt der Datenbanksperrung (September 2022), waren 99 Todesfälle nach der 12-Monate Landmark-Zeit registriert worden. Das mediane Follow-up für Überlebende betrug 24,3 Monate (IQR 17,7–32,9). Kaplan-Meier curves for post-landmark OS by CN-Status are presented in (Abb.). Das mediane OS war für die Subgruppe mit aufgeschobener CN nicht erreicht (NR) (95% KI NR–NR). Für die Subgruppe mit Upfront-CN wurden 93,0 Monate (95% KI 44,4–NR) ermittelt, und für die Subgruppe ohne CN waren es 44,1 Monate (95% KI 31,4–NR; $p=0,003$). Der Erhalt einer CN war nach der Landmarke unabhängig mit längerem OS assoziiert (HR 0,45, 95% KI 0,26–0,78; $p=0,005$). Vergleichbare Ergebnisse wurden erhalten, wenn die Landmark-Zeit auf 6, 9 und 18 Monate festgelegt worden war. *Red. ◀*

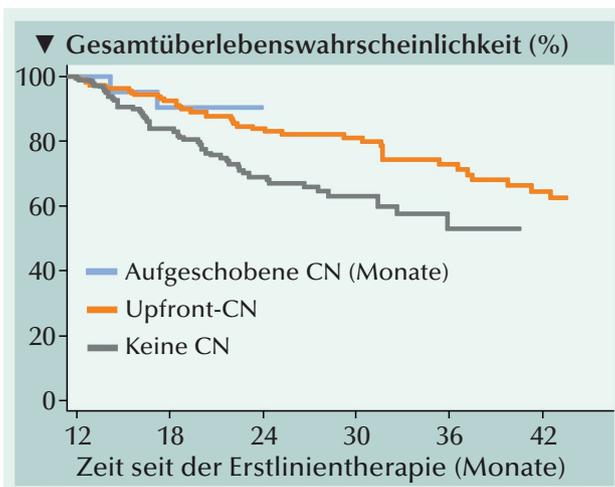


Abb.: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben nach der Landmark-Zeit gemäß zytoreduktiver Nephrektomie (CN)-Status. Betraf das Risiko weniger als 10 Patienten wurde trunziert.

Takemura K, Ernst MS, Navani V, et al. 2024. Characterization of patients with metastatic renal cell carcinoma undergoing deferred, upfront, or no cytoreductive nephrectomy in the era of combination immunotherapy: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol* 7:501–508.

Roboterassistierte Nephrektomie bei klarzelligem Nierenzellkarzinom und Gerinnungsstörung aufgrund Leberzirrhose

Haddad M, Kajaia D, Hager B, Weingärtner K, Zugor V

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

Eine 50-jährige Patientin wurde über die Gastroenterologie in unserer urologischen Klinik aufgrund eines ca. 4 cm großen linksseitigen Nierentumors am unteren Nierenpol zur roboterassistierten Nierenteilresektion vorgestellt. Im durchgeführten MRT und CT des Oberbauchs bestand bildmorphologisch der ein Nierenzellkarzinom.

Dieser Tumor wurde als Zufallsbefund im Rahmen einer Abklärung bei Aszites und Ikterus diagnostiziert. Die Patientin klagte seit zwei Wochen über einen ungewollten Gewichtsverlust von ca. 5 kg bei zuvor stabilem Gewichtsverlauf.

Anamnestisch bestand ein Alkoholabusus in der Vergangenheit. Seit ca. einem Monat hätte die Patientin, eigenen Angaben zufolge, keinen Alkohol mehr getrunken. In der Vorgeschichte sind ansonsten keine Vorerkrankungen und keine Dauermedikation bekannt. Mit der Leber hätten bisher nie Probleme bestanden.

Aufgrund der positiven Anamnese bzgl. Alkoholkonsum wurde von einer äthylto-

xischen Genese der Leberzirrhose ausgegangen. In der gastroenterologischen Abteilung erfolgte eine Aszitespunktion. Hierbei konnten ca. 4 l klargelber Aszites abpunktiert werden.

In der körperlichen Untersuchung in der Urologie war der Allgemeinzustand der Patientin stabil. Die Nierenlager beidseits unauffällig. Die Darmgeräusche waren normal. Es bestanden abdominell kein Druckschmerz und keine Abwehrspannung. In der Uro-Sonographie waren beide Nieren nicht gestaut. Allerdings zeigte sich am Unterpol der linken Niere der ca. 3-4 cm messende Nierentumor. Die Harnblase war nach Miktion komplett entleert.

Im Labor waren das Hämoglobin bei 10,9 g/dl, Quick 37%, INR 2,05, PTT 53 sec. und die Thrombozyten bei 210 Tsd/µl. Die initial geplante Nierenteilresektion wurde aufgrund der schlechten Gerinnungssituation bei Leberzirrhose (Child-Pugh C) nicht durchgeführt. Letztendlich erfolgte nach entsprechender Vorbereitung und Optimierung der Gerinnung mittels PPSB eine roboterassistierte Nephrektomie auf der linken Seite.

Vor der Operation waren die Gerinnungswerte wie folgt: Quick 58%, INR 1,42 und PTT 45 sec.

Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos. Die intraoperativ eingelegte Drainage konnte im Verlauf entfernt werden. Die sonographische Kontrolle nach Drainagenentfernung zeigte keinen Hinweis auf ein intraabdominelles oder retroperitoneales Hämatom. Zudem bestand kein Hinweis auf Aszites. Anschließend wurde die Patientin in gutem Allgemeinzustand und beschwerdefrei entlassen.

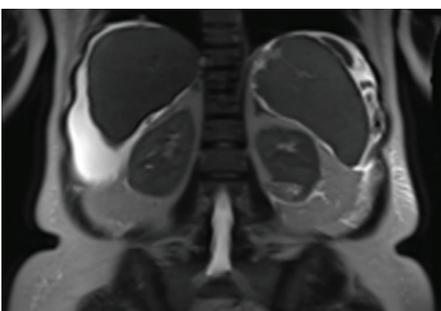
Die histopathologische Untersuchung des linksseitigen Nephrektomiepräparates erbrachte den Nachweis eines max. 4 cm großen, gut differenzierten Nierenzellkarzinoms. Das Tumorstadium wurde mit pT3a, G1, L0, V0, Pn0, R0 angegeben. In der Tumorkonferenz wurde eine leitliniengerechte Nachsorge empfohlen.

Fazit

- Patienten mit einer Leberzirrhose, die eine operative Behandlung benötigen, weisen eine hohe Morbidität und Mortalität auf.
- Operationen bei Patienten mit präexistenten Lebererkrankungen sind keine Seltenheit. Es wird geschätzt, dass ca. 10% der Patienten mit einer Lebererkrankung innerhalb ihrer letzten beiden Lebensjahre operiert werden müssen.
- Blutungen können als Komplikation einer Leberzirrhose auftreten, wenn ein oder mehrere, von der Leber produzierten, Blutgerinnungsfaktoren fehlen und eine Thrombozytopenie oder eine gestörte Thrombozytenfunktion vorliegt.
- Bei diesen Patienten können Blutungen auch aus Ösophagus- oder Magenvarizen als Folge einer portalen Hypertonie auftreten.
- Die Korrektur einer Gerinnungsstörung sollte durch die Gabe von Vitamin K bzw. Blutgerinnungsprodukten erfolgen. Ziel ist eine PTZ >50% und die Thrombozytenzahl sollte auf über 50.000 angehoben werden. Eine Hypokaliämie, eine Azidose und ein (meist prärenales) Nierenversagen sollten durch entsprechende Elektrolyt- und Flüssigkeitszufuhr ausgeglichen werden. Aszites sollte mit Nachdruck behandelt werden, um postoperative Wunddehiszenzen und Hernienbildung zu vermeiden.
- Kontrollierte Vergleichsstudien bei Patienten mit und ohne Leberzirrhose haben nachgewiesen, dass, bei laparoskopischem oder roboterassistiertem Vorgehen, der Blutverlust und Krankenhausaufenthalt, im Vergleich zum offen-chirurgischem Vorgehen, signifikant niedriger sind.
- Diese Operationen sollten jedoch in spezialisierten Zentren mit hoher Expertise im Bereich der roboterassistierten Nierenchirurgie erfolgen. ◀

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Vahudin Zugor, Chefarzt, Klinik für Urologie, Kinderurologie und roboter-assistierte minimalinvasive Urologie, Bugerstrasse 80, 96049 Bamberg.



Erhöhtes Risiko für wiederholte Steinoperation bei Steinbildnern mit gleichzeitiger Darmerkrankung

Bei Steinpatienten mit und ohne Darmerkrankung sollte die Notwendigkeit für wiederholte Steinoperation ermittelt werden. Zwischen verschiedenen Arten einer Darmerkrankung waren Risiken, und ob sie sich hinsichtlich erforderlicher wiederholter Steinoperationen unterscheiden, selten verglichen worden.

• Steinpatienten mit Darmerkrankung, insbesondere diejenigen mit früherer Darmresektion und Bypass, hatten mit der Zeit ein höheres Risiko für wiederholte Steinoperation als Steinbildner ohne Darmerkrankung.

Die Darmerkrankung der Patienten wurden in 4 Kategorien eingeteilt: entzündliche Darmerkrankung (EDE), Bypass-Verfahren, Darmresektion, und nicht anderweitig spezifizierte Darmerkrankung (z.B. Reizdarm-Syndrom, Zöliakie).

Patientencharakteristika

Die Studienkohorte bestand aus 2.011 Patienten, von denen 484 (24%) eine Darmerkrankung hatten (EDK, 34 Patienten; Bypass, 61 Patienten; Darmresektion, 120 Patienten und nicht anderweitig spezifiziert, 269 Patienten). Patienten mit Darmerkrankung waren eher Frauen als jene ohne Darmerkrankung (56% vs. 46%; $p < 0,001$).

Patienten mit Darmresektion waren im Mittel 65,8 Jahren signifikant älter als Patienten mit EDE (63,3 Jahre), Patienten mit Magenbypass (60,3 Jahre) und Patienten mit nicht anderweitig spezifizierter Darmerkrankung (60,8 Jahre). Die 4 Gruppen unterschieden sich auch signifikant bezüglich vorausgegangener Stein-

krankheit.

Erfordernis der wiederholten Operation bei Patienten mit und ohne Darmerkrankung

Im Nachverfolgungszeitraum von $4,5 \pm 0,4$ Jahren, waren bei Patienten mit Darmerkrankung mehr wiederholte Steinoperationen erforderlich als bei Patienten ohne Darmerkrankung (Rate: 31% vs. 23%). Die mittlere Zeit bis zur wiederholten Steinoperation betrug bei Patienten ohne Darmerkrankung $3,5 \pm 2,4$ Jahre (median 2,7 Jahre) vs. $3,8 \pm 2,4$ Jahre (median 3,3 Jahre) bei Patienten mit Darmerkrankung. Die Art der Index-Operation (URS, perkutane Nephrolithotomie, Stoßwellenlithotripsie) war vergleichbar ($p = 0,737$) wie auch die Steingröße von $10,3 \pm 7,4$ mm bei Patienten mit Darmerkrankung und $10,3 \pm 8,7$ mm bei Patienten ohne Darmerkrankung.

Erfordernis der wiederholten Operation bei verschiedenen Darmerkrankungen

Eine wiederholte Operation war bei den verschiedenen Darmerkrankungen ungleich erforderlich. In Fällen mit Bypass waren es 46%, in Fällen mit Darmresektion waren es 37%, in nicht anderweitig spezifizierten Fällen 26% und bei EDE 24%. Patienten mit Bypass wie auch die mit Darmresektion hatten jeweils eine höhere Rate an wiederholten Operationen als Patienten ohne Darmerkrankung. Dies galt auch nach Kontrolle für Alter, Geschlecht, BMI, vorherige Hypertonie, Diabetes mellitus, Gicht, chronische Harnwegsinfektionen und vormalige Steinkrankheit. Das stand im Gegensatz zu Patienten mit EDE oder anderer Darmerkrankung benötigten dagegen nicht häufiger wiederholte Steinoperationen.

Red. ◀

Knoedler MA, Li S, Hirano S, et al. 2024. Higher risk of repeat stone surgery in stone formers with concomitant bowel disease: Single-center long-term analysis. UROLOGY 188:47–53.

Ureterskopie vs. laparoskopische Ureterolithotomie bei großem proximalem Ureterstein

Die Ergebnisse der retrograden flexiblen Ureterskopie (URS) sollten mit denen der retroperitonealen laparoskopischen Ureterolithotomie (RLU) für große proximale Uretersteine verglichen werden.

• Die flexible URS und die RLU sind beide höchst effizient und verursachen geringe Morbidität bei der Behandlung großer impaktierter proximaler Uretersteine.

• Die RLU ist der URS nicht überlegen.

In die prospektive randomisierte Studie wurden Patienten mit impaktierten proximalen Harnleitersteinen von 15–25 mm aufgenommen. Sie unterzogen sich der URS oder der RLU. Primäres Ergebnis war die Steinfreiheitsrate.

In die Studie wurden 32 Patienten in der retrograden URS-Gruppe und 32 in der RLU-Gruppe behandelt. In beiden Gruppen betrug die Dauer der impaktierten Steinsituation >9 Monate, Die mediane Steingröße betrug in beiden Grup-

pen jeweils exakt 16 mm, und die mediane Steindicke überschritt 1000 Hounsfield-Einheiten.

Die Raten der Ureterstein-Freiheit waren in beiden Gruppen vergleichbar (93,7% mit URS vs. 96,8% mit RLU, Odds Ratio (OR) 0,72, $p = 0,554$). Doch die insgesamt Steinfreiheitsrate (68,7% mit URS vs. 78,1% mit RLU) und die Erfolgsrate (84,3% mit URS vs. 93,7% mit RLU) waren in der RLU-Gruppe zwar höher, das reichte allerdings nicht zur statistischen Signifikanz (OR, 0,48 vs. OR 1,02).

Eine Steinretropulsion war in der retrograden URS-Gruppe signifikant häufiger als in der RLU-Gruppe (65,6% vs. 3,1%, OR 4,08, $p < 0,001$).

In der retrograden URS-Gruppe gab es eine intraoperative Komplikation. Bei diesem Patienten, erreichte der Ureterzugangsschaft nicht den oberen Ureter. Das veranlasste die Entscheidung, einen JJ-Stent an Ort und Stelle zu lassen, und die Prozedur auf 2 Wochen später zu verschieben. In der

RLU-Gruppe ereigneten sich drei intraoperative Komplikationen. In zwei Fällen, reichte der JJ-Stent nicht bis zur Blase und erforderte seine Entfernung mit URS. Einen Patienten in der RLU-Gruppe betraf eine unerhebliche Nierenparenchym-Blutung, die zur Kontrolle des Blutflusses eine Naht erforderlich machte. Alle Patienten beider Gruppen wurden am ersten postoperativen Tag entlassen. Nur ein RLU-Patient mit abdominaler Distension wurde am dritten postoperativen Tag entlassen.

Zwischen beiden Gruppen wurden keine signifikanten Unter-

schiede bezüglich postoperativer Komplikationen festgestellt (in der RLU-Gruppe eine und in der retrograden URS-Gruppe drei unerhebliche Komplikationen). Alle Fälle wurden mit oraler Medikation behandelt. Es gab auch keine statistisch signifikanten Ungleichheiten bei wesentlichen postoperativen Komplikationen. In der retrograden URS-Gruppe hatten zwei Patienten nach Entfernung des Ureterstents kleine residuelle, weitere Intervention erforderliche Uretersteine. In der RLU-Gruppe, erlitt ein Patient Bauchschmerzen und Distension, die zu einer diagnostischen Laparoskopie führten

In beiden Gruppen wurden je 11 Fälle von Hydronephrose registriert. In der retrograden URS-Gruppe, unterzog sich ein Patient, der auch ein residuelles Steinfragment hatte, einer Laser-Endoureterotomie. Alle 22 Patienten mit residueller Hydronephrose werden aktuell nachverfolgt, da sie eine durch dynamische Nierenzintigraphie bestätigte kleine Hydronephrose mit einer nicht-obstruktiven Struktur aufweisen. *Red.* ◀

Torricelli FCM, Srougi V, Marchini GS, et al. 2024. Ureterscopy vs laparoscopic ureterolithotomy for large proximal ureteric stone: a randomised trial. *BJU Int* doi: 10.1111/bju.16494. Online ahead of print.

Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und der Prävalenz von Nierensteinen

Der Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität (KA) und der Prävalenz von Nierensteinen sollte untersucht werden.

Die Querschnittsstudie wurde anhand von Daten der National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2018 durchgeführt. Die KA wurde anhand des Global Physical Activity Questionnaire bewertet. Multivariable logistische Regressionsanalysen wurden durchgeführt, um die Verbindung zwischen KA (Regelmäßigkeit, Intensität, Dauer und Häufigkeit moderater und starker KA (MKA bzw. SKA)) und die Prävalenz von Nierensteinen nach Adjustierung für mögliche Störfaktoren zu beleuchten. Stratifizierte und Interaktionsanalysen wurden durchgeführt um potenzielle Effektmodifikatoren zu erkennen. Zusätzlich wurde die KA wurde auch mit dem metabolischen Äquivalent und dem Körpervolumen bestimmt.

Studienteilnehmer

In die Analysen waren 34.300 Personen einbezogen. Sie wurden entsprechend dem KA-Muster in drei Gruppen eingeteilt: Inaktiv, Wochenendsportler und regelmäßig aktiv. Zwi-

schenden drei KA-Mustern zeigten die meisten Baseline-Charakteristika signifikante Unterschiede. Im Vergleich zu den Wochenendsportlern und den regelmäßig aktiven, waren die inaktiven Teilnehmer älter und hatten einen größeren BMI. Außerdem wiesen die inaktiven Zeitgenossen einige Charakteristika, wie Schlafdauer, Rauchen, adäquate Trinkmenge und Gicht auf, die intermediär zwischen denen eines Wochenendsportlers und eines regelmäßig aktiv Tätigen angesiedelt waren. Bei den drei KA-Aktivitätsmustern wurde kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Verwendung von Calcium-Supplements festgestellt. Im Vergleich mit Patienten ohne Nierensteine waren die Teilnehmer mit Nierensteinen vermehrt inaktiv oder Wochenendsportler. Auch ihr Anteil an jenen, deren MKA und SKA seltener und mit kürzerer Ausdauer stattfand, war höher.

Multivariate Regressionsanalyse

Drei multivariate Regressionsanalysen ergaben, dass nur die Dauer der MKA (>30 und ≤60 min/d) mit der

Prävalenz von Nierensteinen invers assoziiert war; im nicht adjustierten Modell (odds ratio (OR)=0,729, $p < 0,001$), im minimal adjustierten Modell (OR=0,763, $p < 0,001$) und im vollständig adjustierten Modell (OR=0,804, $p < 0,002$). Teilnehmer die für 30-60 min/d eine MKA ausübten, hatten eine niedrigere Stein-Prävalenz im Vergleich zu denen, die ≤20 Minuten am Tag in MKA investierten. Allerdings wurden nicht mehr signifikante Ergebnisse zwischen den anderen KA-Parametern wie KA-Muster, Intensität, Dauer und Häufigkeit von SPA wie auch der Häufigkeit von MPA und der Prävalenz von Nierensteinen festgestellt. Darüber hinaus bestand im vollständig adjustierten Modell kein signifikanter Zusammenhang zwischen irgendwelchen KA Parametern mit der Häufigkeit von wiederkehrenden Nierensteinen. *Red.* ◀

Xiao Y, Wang J, Yin S, et al. 2024. Association between physical activity and the prevalence of kidney stones in american adults: Results from a multiyear national survey. *UROLOGY* 189:9–18.

- Die Dauer der moderaten körperlichen Aktivität (30-60 min/d) ist mit der Prävalenz von Nierensteinen invers assoziiert.

- Keine weiteren signifikanten Zusammenhänge wurden zwischen anderen Parametern der körperlichen Aktivität (inklusive Intensität, Dauer und Häufigkeit von starker körperlicher Aktivität) und Nierensteinen festgestellt.

Simultane roboterassistierte Ureter End-zu-End Anastomosierung und ureterorenoskopische Harnleitersteinanierung bei kurzstreckiger Ureterstriktur und Ureterolithiasis

Zugor V, Kajaia D, Kliebisch S, Weingärtner K, Hager B

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



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

Die stetige Weiterentwicklung und Ausbreitung der semirigid und flexiblen Ureterorenoskopie erlaubt mittlerweile eine effektive und sichere Steintherapie nahezu im gesamten Harntrakt. Eine Harnleiterstriktur wird von verschiedenen Autoren mit ca. 0,1% angegeben und ist für den Operateur eine besondere Herausforderung. Bei kurzstreckiger Verengung (<1,0-1,5cm) kann eine End-zu-End Anastomose des Harnleiters nach Resektion des vernarbten Segments

erfolgen. Hierzu werden das obere und untere Ende des verbliebenen Ureters eingekerbt (spatuliert) und nachfolgend mit einer Naht zunächst der Hinterwand anastomosiert. Es erfolgt die Einlage einer inneren Harnleiterschleife und die fortlaufende Naht der Vorderwand. Distale Ureterläsionen werden besser mit einer Ureterreimplantation behandelt.

Fallberichte

Fallbericht 1:

Wir berichten über einen 54 Jahre alten Patienten (BMI 24, ASA-Score II), der sich in unserer Klinik einer roboterassistierten Ureteroureterostomie und Harnleitersteinanierung bei kurzstreckiger Ureterstriktur und Ureterolithiasis unterzogen hat.

Der Patient stellte sich planmäßig in unserer Klinik zur Planung der weiteren Therapie bei Harnstauungsniere rechts aufgrund einer kurzstreckigen, proximalen Harnleiterstriktur nach mehreren Steinsanierungen per URS vor. Bei einem niedergelassenen Urologen wurde ein Ausscheidungsurogramm (Abb. 1) durchgeführt. Dabei zeigte sich eine proximale kurzstreckige Harnleiterstriktur.

In einem auswärtigen Krankenhaus wurde bei symptomatischer Harnstauung eine Nephrostomie rechts notfallmäßig eingelegt. In der nativen Computertomographie des Abdomens (Abb. 2) in unserer Klinik zeigten sich zwei kleine Konkremete im proximalen Harnleiter. Des Weiteren führten wir ein progrades Uretropyelogramm (Abb. 3) durch, hier bestätigte sich die Diagnose der

kurzstreckigen Harnleiterstenose und Ureterolithiasis rechts.

Zunächst wurde die Indikation zur URS rechts gestellt. Dabei zeigte sich eine filiforme proximale Harnleiterstriktur (Abb. 4), sodass die Indikation für eine Ureteroureterostomie in Kombination mit einer Steinsanierung bestand.

Es erfolgte eine roboterassistierte Ureteroureterostomie, Harnleitersteinanierung und Einlage eines DJ-Ureterkatheters rechts. Intraoperativ erfolgte zunächst eine retrograde Uretropyelographie. Anschließend wurde ein Ureterkatheter in den Harnleiter eingelegt, so dass die Spitze des Ureterkatheters vor der Stenose zum Liegen kam. Danach wurde der Patient in die Linksseitenlage gebracht und geportet. Nach Freipräparation und Mobilisierung des Harnleiters wurde das stenosierte Harnleitersegment exzidiert. Über einen Trokar wurde ein flexibles Ureterorenoskop eingebracht und es erfolgte eine Steinextraktion. Anschließend erfolgten die Einlage eines DJ-Katheters und die End-zu-End-Anastomose des Harnleiters mit einer PDS 5.0 Naht.

Der intra- und postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos. Die Drainage konnte am zweiten postoperativen Tag entfernt werden. Eine suffiziente Analgesie wurde mit 50 mg Tapentadol bis zum zweiten postoperativen Tag erreicht, danach erhielt der Patient 600 mg Ibuprofen als Bedarfsanalgesie. Der Patient wurde am fünften postoperativen Tag aus der stationären Behandlung beschwerdefrei und mit reizlosen Wundverhältnissen entlassen.

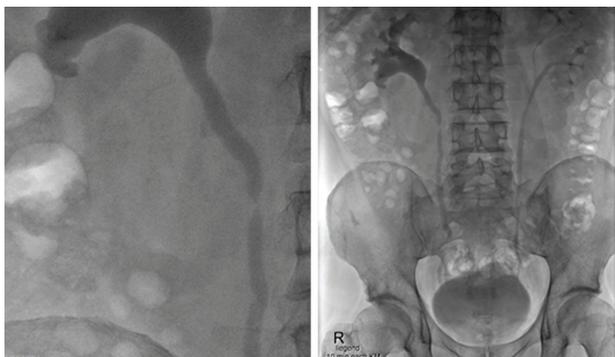


Abb. 1: Präoperatives Ausscheidungsurogramm.

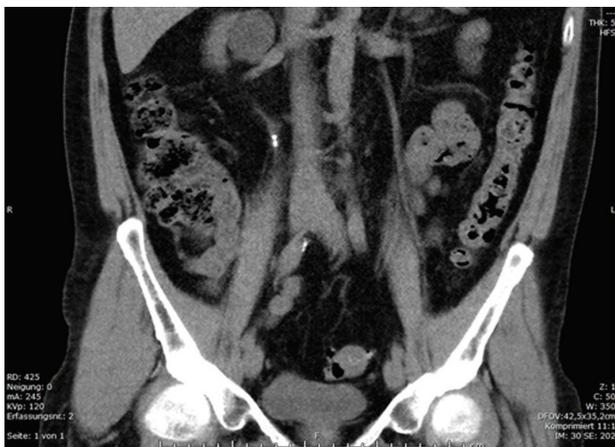


Abb. 2: Präoperative Computertomographie (nativ).



Abb. 3: Präoperatives Ureteropyelogramm.



Abb. 4: Ureteroskopische Darstellung der Harnleiterstriktur.

Sechs Wochen postoperativ stellte sich der Patient geplant zur Entfernung des Ureterkatheters vor. Dies erfolgte problemlos. Anschließend wurden das Nierenbeckenkelchsystem und der Harnleiter nochmals

mit Kontrastmittel dargestellt. Hier zeigten sich unauffällige Abflussverhältnisse rechts ohne Hinweis auf eine Harnleiterstriktur (Abb. 5).

Fallbericht 2:

Wir berichten über einen 52-jährigen Patienten, der sich in unserer Klinik einer roboterassistierten Ureteroureterostomie unterzogen hat. Bei dem Patienten war im Rahmen einer Steinbehandlung am Übergang von proximalen zum mittleren Harnleiter eine ureteroskopische Steinentfernung erfolgt.

Bei Z.n. starrer und flexibler frustraner Ureteroskopie und anschließend einer Entfernung der Restkonkremente mit Mini PNL erfolgte eine 14 Charrière Ballonprothostomie-Anlage. Es wurde postoperativ eine 1,2 cm lange linksseitige Ureterenge im Bereich des ehemaligen Steinbettes mit Übergang vom mittleren zum proximalen Harnleiter objektiviert (Abb. 6). Es wurde nach entsprechender Aufklärung und Vorbereitung die Indikation zur roboterassistierten Ureter-End-zu-End-Anastomisierung gestellt. Im Rahmen der Operation wurde ein Ureterkatheter eingelegt. Sechs Wochen postoperativ stellte sich der Patient zur Entfernung des Ureterkatheters vor. Danach zeigten sich postoperativ unauffällige Abflussverhältnisse links

ohne Hinweis für eine urodynamische Obstruktion (MAG 3 Szintigraphie). Auch sechs Monate danach zeigten sich im Rahmen von drei sonographischen Nachuntersuchungen unauffällige Abflussverhältnisse und klinische Beschwerdefreiheit.

Diskussion

Bei der Therapie, insbesondere komplexer Traumatisierungen im Harnleiterbereich, setzt sich in der modernen Urologie mehr und mehr die minimalinvasive rekonstruktive



Abb. 5: Postoperatives Ureteropyelogramm (antegrad).



Abb. 6: Filiforme Harnleiterenge links.

ve Urologie mit ihren ausgefeilten Methoden durch [1]. Dabei werden die Schäden mit Hilfe körpereigener und körperfremder Materialien [2] behoben. Ziel ist es das Organ und seine Funktion weitestgehend zu erhalten bzw. wiederherzustellen. Die Ureterresektion und anschließende End-zu-End-Anastomose hat in der rekonstruktiven Harnleiterchirurgie nur einen begrenzten Stellenwert. Bei einer kurzstreckigen Läsion im mittleren oder proximalen Drittel liegt jedoch eine gute Indikation vor. Hiermit sind zufriedenstellende Spätergebnisse möglich [3].

Bei der Rekonstruktion eines geschädigten Harnleiters kann es zu schwerwiegenden Misserfolgen kommen, wenn das Ausmaß der Devaskularisation nicht berücksichtigt wird. Bei der Rekonstruktion des Harnleiters ist eine Vielzahl von Faktoren zu berücksichtigen: die Art, die Ausdehnung und die Lokalisation der Schädigung des Harnleiters, der Zeitpunkt der Erkennung, die Dauer und Schwere der Folgeschäden der Niere, die Begleitumstände der Patienten, sowie die Eignung des Rekonstruktionsverfahrens.

Die Indikation zur Ureteroureterostomie besteht bei diversen Harnleiterverletzungen (meistens iatrogen durch ureterorenoskopische Manipulation) von kurzstreckigen (< 1,5 cm) Ureterstrikturen des mittleren und proximalen Ureterdrittels.

Bei langstreckigen Strikturen kann eine End-zu-End Anastomose nicht erfolgen, sondern der Harnleiter muss entweder durch ein kurzes Segment aus körpereigenem Dünndarm (Ureter-Ileum-Interponat) ersetzt werden oder der Harnleiter kann mit seinem oberen Anteil auf die Gegenseite geführt und mit dem gegenseitigen Harnleiter verbunden werden (Trans-Ureteroureterostomie). Darüber hinaus kann durch eine renale Autotransplantation die Niere in das kleine Becken verlagert werden [4] oder der Ureter kann durch einen pyelovesikalen Bypass vom Nierenbecken zur Harnblase umgangen werden [5].

Die dargestellten Fälle zeigen, wie bei richtiger Indikationsstellung, eine kombinierte Harnleiterpathologie (Strikturen und Harnleitersteine) effektiv und mit sehr geringer Morbidität minimalinvasiv behandelt werden kann. Die Eleganz hierbei ist es sowohl die Vorteile der modernen Endourologie, als auch die eines robotisch-minimalinvasiven Systems, optimal zu nutzen.

Schlussfolgerung

Die beschriebenen Fälle zeigen, dass heutzutage, selbst komplexe ureterale Pathologien minimalinvasiv, mit geringer Morbidität, behandelt werden können. Auch Ureterstrikturen sind minimalinvasiv durch die Roboterchirurgie in gut

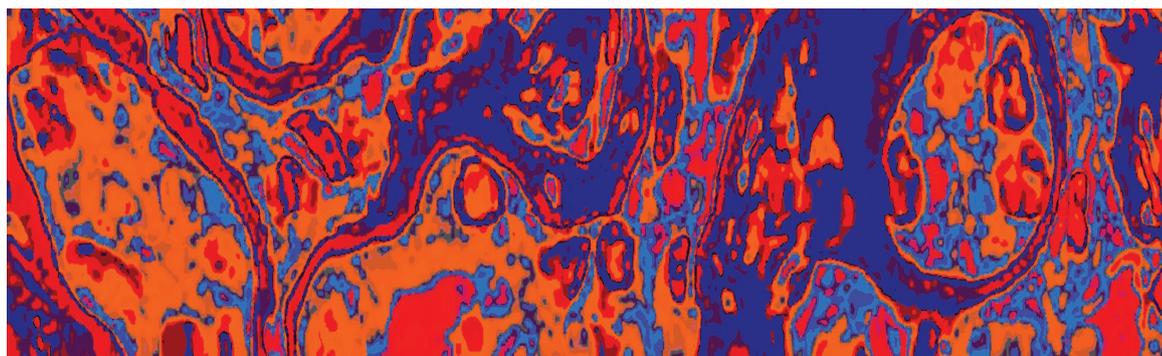
geübten Händen komplikationslos durchführbar. Durch die Häufigkeit von Steinen und hohe Inzidenz von ureteroskopischen Eingriffen ist mit einem gewissen Grad an Komplikationen in Bezug auf Harnleiterstrikturen zu rechnen. Aufgrund dessen gehen wir von einer zunehmenden Bedeutung der minimalinvasiven Chirurgie in diesem Teilbereich aus. Dies sollte jedoch ausschließlich in Zentren mit großer Erfahrung in der Roboter- und Harnleiterchirurgie erfolgen. ◀

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Vahudin Zugor, Chefarzt, Klinik für Urologie, Kinderurologie und roboterassistierte minimalinvasive Urologie, Bugerstrasse 80, 96049 Bamberg.

Literatur:

- [1] Weiss DA, Aseem R, Shukla. 2015. The Robotic-assisted Ureteral Reimplantation: The Evolution to a New Standard. *Urologic Clinics of North America*, Volume 42, Issue 1, February 2015, Pages 99-109
- [2] Adamowicz J, Kuffel B, Van Breda SV, Pokrzczyńska M, Drewna T. 2019. Reconstructive urology and tissue engineering: Converging developmental paths. *Tissue Eng Regen Med*. 2019 Mar;13(3):522-533. doi: 10.1002/term.2812.
- [3] Lu L, Bi Y, Wang X, Ruan S. 2017. Laparoscopic Resection and End-to-End Ureteroureterostomy for Midureteral Obstruction in Children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. Feb;27(2):197-202. doi: 10.1089/lap.2016.0222. Epub 2016 Sep 26.
- [4] Alameddine M, Moghadamyeghaneh Z, Yusufali A, Collazo AM, Jue JS, Zheng I, Morsi M, Prakash NS, Gonzalez J. 2018. Kidney Autotransplantation: Between the Past and the Future. *Curr Urol Rep*. Feb 5;19(3):7. doi: 10.1007/s11934-018-0749-4.
- [5] Wrona AJ, Zgajewski J, Kopeć N, Chodor D, Kopczka P, Klekot S. 2017. Subcutaneous pyelovesical bypass - Detour bypass - as a solution for ureteric obstruction. *Cent European J Urol*. 70(4):429-433. doi: 10.5173/cej.2017.1397. Epub 2017 Oct 17.



Radikale Nephroureterektomie des Urothelkarzinoms im oberen Harntrakt Risikostratifizierung anhand des präoperativen Plasma-IGF-I und seiner Bindeproteine

Der prädiktive Wert des Insulinartigen Wachstumsfaktors 1 (IGF-1) und seiner Bindeproteine wurde bei 735 Patienten mit Urothelkarzinom des oberen Harntrakts (UTUC) bei Behandlung mit radikaler Nephroureterektomie (RNU) ermittelt.

In die retrospektiven Analyse gingen 735 Patienten einer multiinstitutionellen Datenbank ein, die sich aufgrund von UTUC der RNU unterzogen hatten, und von denen präoperatives Plasma zur Verfügung stand. Die diskriminierende Fähigkeit und der klinische Nutzen der Prädiktionsmodelle wurde unter Verwendung des Lasso-Regressionstests, der Fläche unter der ROC (receiver operating characteristics)-Kurven, des C-Index und der decision curve analysis (DCA) berechnet.

Assoziation der präoperativen IGF-1-, IGFBP-2- und IGFBP-3-Spiegel mit Überleben

Mittels multivariabler Cox-Regressionsanalysen mit Adjustierung für den Effekt von klinischen und histopathologischen Kovariablen, blieb das IGFBP-2 unabhängig mit rezidivfreiem, krebsspezifischem und Gesamtüberleben (RFS, CSS bzw. OS) assoziiert (alle $p < 0,001$). Gleichmaßen blieb das IGFBP-3 unabhängig mit RFS, CSS und OS assoziiert (alle $p < 0,001$). IGF-1 war hingegen nicht signifikant mit RFS,

CSS und OS assoziiert. Das Hinzufügen von IGFBP-2 und -3 verbesserte jeweils die Diskrimination des herkömmlichen Prädiktionsmodells mit standardmäßigen klinischen und pathologischen Charakteristika für RFS, CSS und OS um 10%, 9% bzw. 8%. Mittels Lasso-Regressionsanalyse und kreuzvalidierter AUC-Messung, zeigte das vollständige Modell inklusive Biomarker eine verbesserte diskriminierende Fähigkeit zur Prädiktion der Überlebensergebnisse nach der RNU (Abb. 2A).

Subgruppenanalysen bei pTis-, pTa-, pT1- und pT2-Patienten

Mittels multivariabler Cox-Regressionsanalysen mit Adjustierungen für die Effekte der herkömmlichen klinischen und histopathologischen Kovariablen, war das IGFBP-2 mit RFS (HR, 0,992), CSS (HR, 0,993) und OS (HR, 0,995) assoziiert (alle $p < 0,001$). Auch das IGFBP-3 war unabhängig mit RFS (HR, 0,94), CSS (HR, 0,92) und OS (HR, 0,95) assoziiert (alle $p < 0,001$). Das Hinzufügen von IGFBP-2 und -3 verbesserten jeweils die Diskriminierung der standardmäßigen prädiktiven Mo-

delle um 21%, 20% bzw. 14% für RFS, CSS und OS (Abb. B).

Subgruppenanalysen bei pT3N0-, pT4N0- und pT0-4N+-Patienten

Mittels multivariabler Cox-Regressionsanalysen mit Adjustierung für den Effekt klinischer und histopathologischer Kovariablen, war IGFBP-2 unabhängig mit RFS (HR, 0,99), CSS (HR, 0,994) und OS assoziiert (HR, 0,995; alle $p < 0,001$). Desgleichen war IGFBP-3 unabhängig mit RFS (HR, 0,91), CSS (HR, 0,94) und OS (HR, 0,96; alle $p < 0,001$) assoziiert. Durch Hinzufügen von IGF-BP-2 wie auch -3 verbesserte sich die Differenzierung der prädiktiven Standardmodelle für RFS, CSS und OS um 12%, 12% bzw. 10%. In der DCA, verbesserte das Hinzufügen von präoperativem Plasma-IGFBP-2 und -3 zu den Referenzmodellen deren klinischer Net Benefit für die Prädiktion von RFS, CSS und OS deutlich (Abb. C). Red. ◀

Parizi MK, Rouprêt M, Singla N, et al. 2024. Preoperative plasma insulin-like growth factor-I and its binding proteins-based risk stratification of patients treated with radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma. Clin Genitourin Cancer 22, 102133.

• Ein geringer Plasmaspiegel von IGFBP-2 und -3 ist jeweils unabhängig und klinisch signifikante Prädiktor unerwünschter pathologischer Eigenschaften und Überlebensergebnisse bei mit RNU behandelten UTUC-Patienten.

• Diese Befunde könnten dabei helfen, die klinische Entscheidungsfindung bezüglich der perioperativen systemischen Therapie und der Follow-up-Terminierung anzuleiten.

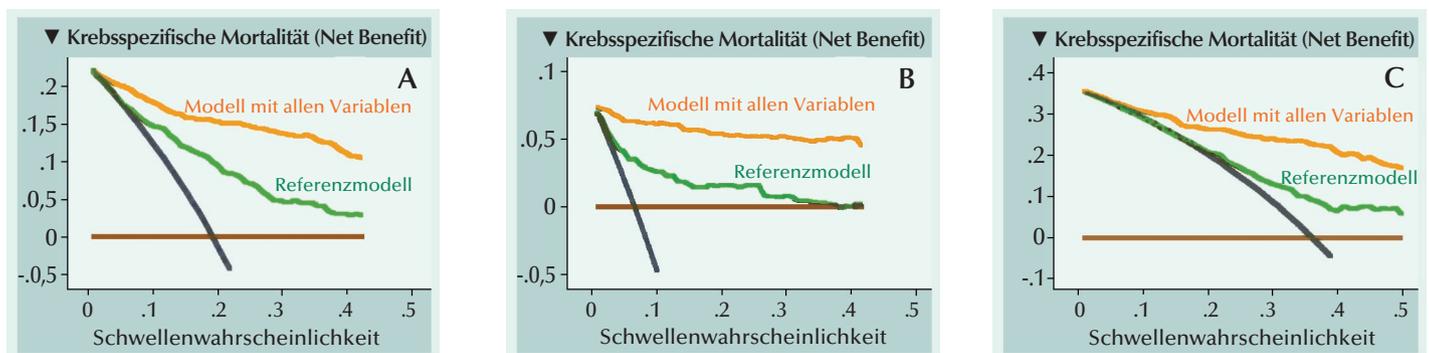


Abb. A-C: Decision curve analysis (DCA) für den zusätzlichen Net Benefit von IGFBP-2 und -3 auf der Basis eines klinisch-pathologischen Referenzmodells (mit Alter, Geschlecht, Anzahl resezierter Lymphknoten, pT-Status, pN-Status, Tumorstadium, lymphovaskuläre Invasion, gleichzeitigem Carcinoma in situ, Tumor-Fokalität, adjuvanter Chemotherapie und Vorgeschichte von Blasenkrebs) für krebsspezifisches Überleben. (A) Alle Fälle, (B) pTis-, pTa-, pT1- und pT2-Patienten, (C) pT3N0-, pT4N0- und pT0-4N+-Patienten.

Patientenrechte: Formelle Aufklärungsaspekte – Part III

Mit den folgenden Überlegungen endet eine Reihe zu formellen Aspekten der ärztlichen Aufklärung. Dabei geht es insbesondere um deren Verständlichkeit für Patienten, mit der zugleich die Brücke zu materiellen Aufklärungsaspekten geschlagen wird, um die es in den nächsten Heften gehen wird.

3. Art und Weise

Am Ende formeller Aufklärungsaspekte ist noch auf Art und Weise der Aufklärung einzugehen, die wiederum von der Form der Einwilligung zu trennen ist. Dazu heißt es vom BGH lapidar [BGH, Urt. vom 20. Dezember 2022 – Az.: VI ZR 375/21]: „Die Einwilligung in den ärztlichen Eingriff ist nicht an eine bestimmte Form gebunden. Sie kann ausdrücklich erfolgen oder sich konkludent aus den Umständen und dem gesamten Verhalten des Patienten ergeben [...]. Für die Ermittlung des Bedeutungsgehalts des Verhaltens des Patienten ist dabei maßgeblich, wie es aus der Sicht eines objektiven Dritten in der Position des Empfängers – des Behandlers – verstanden werden musste [...]. So kann eine Einwilligung anzunehmen sein, wenn sich der Patient bewusst der Behandlung unterzieht [...].“

Die Einwilligung, insbesondere zu gravierenden operativen Eingriffen, ist dennoch tunlichst schriftlich einzuholen, weil der Arzt im Prozess gemäß § 630h Abs. 2 BGB beweisen muss, „dass er eine Einwilligung gemäß § 630d eingeholt und entsprechend den Anforderungen des § 630e aufgeklärt hat.“ Dabei wiederum können sich Aufklärungsver säumnisse rächen, weil nach § 630h Abs. 3 BGB vermutet wird, dass eine dokumentationspflichtige, weil medizinisch gebotene wesentliche Maßnahme nicht vorgenommen wurde, wenn sie entgegen § 630f Abs. 2 BGB nicht ordnungsgemäß dokumentiert

wurde, der wiederum Einwilligungen und Aufklärungen beispielhaft aufzählt. Darauf wird an anderer Stelle zurückzukommen sein.

a) Aufklärungsgespräch

Zunächst aber zu Art und Weise der Aufklärung: Nach ständiger Rechtsprechung bedarf es dafür eines vertrauensvollen Gesprächs zwischen Arzt und Patient [BGH, Urt. vom 15. Februar 2000 – Az.: VI ZR 48/99]. Daran knüpft der Gesetzgeber an, weil die Aufklärung „mündlich“ zu erfolgen hat, § 630e Abs. 2 Satz 1 Nr. 1 BGB. Dies wiederum setzt regelmäßig ein persönliches Gespräch vis a vis voraus. Ausnahmsweise kann es aber ebenso fernmündlich am Telefon erfolgen, wenn es um einen einfach gelagerten Fall geht, während eine telefonische Aufklärung bei komplizierten Eingriffen mit erheblichen Risiken regelmäßig unzureichend ist [BGH, Urt. vom 15. Juni 2010 – Az.: VI ZR 204/09]. Im konkreten Fall ging es um die typischen Risiken einer Anästhesie im Rahmen eines eher einfachen chirurgischen Eingriffs.

In einem solchen und ähnlich einfach gelagerten Fällen kann deshalb fernmündlich aufgeklärt werden, weil ein Telefongespräch ebenfalls die Möglichkeit bietet, auf individuelle Belange des Patienten einzugehen und seine Fragen zu beantworten. Gleiches gilt, wenn die Aufklärung via Videotelefonie erfolgt. § 365 Abs. 1 Satz 4 SGB V aus dem Abschnitt über sog. „telemedizinische Verfahren“ führt jedenfalls lapidar aus, dass § 630e BGB zu beachten ist. Im Übrigen wird der Patient durch solche modernen Kommunikationsmedien nicht als „passives Objekt ärztlicher Fürsorge“ betrachtet, sondern vielmehr als „mündiger Patient auf Augenhöhe“, der natürlich auf ein persönliches Gespräch bestehen kann, und zwar unabhängig von Schwere und Risiken des Eingriffs. Inhaltlich sind bei der (video-)telefonischen Aufklärung selbstverständlich ebenso we-

nig Abstriche erlaubt. Aber dazu an späterer Stelle mehr.

b) Verständlichkeit

Es ist aber nicht damit getan, „mündlich“ aufzuklären. Vielmehr gebietet § 630e Abs. 2 Satz 1 Nr. 3 BGB ferner, dass die Aufklärung „für den Patienten verständlich sein“ muss. Dies erfordert, dass sie „für den Patienten sprachlich und inhaltlich verständlich“ ist, „wobei es auf die individuelle Verständnismöglichkeit des Patienten ankommt.“ Dabei wiederum kann – von Besonderheiten abgesehen – „auf den allgemeinen Sprachgebrauch im konkreten Kontext abgestellt werden“ [BGH, Urt. vom 19. Januar 2019 – Az.: VI ZR 117/18].

Eine erste Besonderheit sehen die Motive bereits selbst vor [Bundestags-Drucksache 17/10488 S. 25]: „Bei einem Patienten, der den Inhalt der Aufklärung nach seinem körperlichen, geistigen oder seelischen Zustand nur schwer nachvollziehen kann, muss die Aufklärung in leichter Sprache erfolgen und gegebenenfalls wiederholt werden.“ Regeln dazu lassen sich übrigens relativ leicht im Netz finden. Um die sprachliche Verständlichkeit geht es ferner, wenn es sich um Menschen mit Hörbehinderungen handelt, wofür es aber bereits eine gesetzliche Lösung gibt. Nach § 17 Abs. 2 SGB I haben sie das – von den Leistungsträgern zu finanzierende – „Recht, bei der Ausführung von Sozialleistungen, insbesondere auch bei ärztlichen Untersuchungen und Behandlungen, in Deutscher Gebärdensprache [...] oder über andere geeignete Kommunikationshilfen zu kommunizieren.“ Für Privatpatienten sowie beihilfeberechtigte Beamte und deren Angehörige wird es sich wohl ebenso verhalten. Ohne es ansatzweise überprüft zu haben, dürfte es im selben Sinne geregelt sein, weil sich die Ausgestaltung dieser Beziehungen jedenfalls im Ausgangspunkt zumeist an den Vorschriften der gesetzlichen Sozial- und Krankenversicherung orientiert.

Etwas komplizierter – mangels gesetzlicher Regelung – gestaltet sich die Situation bei Patienten, die nicht der deutschen Sprache mächtig sind. Selbstverständlich muss der Arzt dafür Sorge tragen, dass sie die Aufklärung verstehen, weil sie anderenfalls nicht wirksam einwilligen (können). Um die Kosten eines Dolmetschers muss er sich dabei zwar nicht sorgen, weil sie vom Patienten zu tragen sind [Bundestags-Drucksache 17/10488 S. 25]. Freilich muss gewährleistet sein, dass es sich um eine zureichende Dolmetscherleistung handelt. Dabei ist sicher nicht vonnöten, dass es sich um einen nach den Dolmetschergesetzen der Bundesländer öffentlich bestellten und allgemein vereidigten Dolmetscher handelt. Jedenfalls bei weniger schweren Eingriffen tut es sicher ebenso ein Angehöriger des Patienten, sofern er der deutschen Sprache mächtig ist und den Eingriff in seinem Umfang und Risiko zutreffend einschätzen kann.

Im Klinikum beschäftigtes Personal kann grundsätzlich ebenso als Dolmetscher fungieren. Vor Gericht könnte es sich aber rächen: Entweder werden diese Personen von der Patientenseite ebenfalls verklagt und scheiden damit von vornherein als Zeugen aus. Aber selbst wenn sie, um sich des dafür gebräuchlichen anwaltlichen Duktus zu bedienen, nicht als Zeugen „abgeschossen“ werden, würde man deren Zeugenaussage ähnlich einer Parteiaussage würdigen, weil sie im Lager der Beklagtenseite stehen, und damit mit eher geringem Beweiswert versehen. Umgekehrt würde man übrigens ebenso verfahren, wenn übersetzende Angehörige des Patienten als Zeugen – auf Klägerseite – über die Aufklärung vernommen werden (sollten).

Im Zweifel kann es sich lohnen, bei den Leistungsträgern um Hilfe zu ersuchen (s. etwa §§ 14, 15 SGB I), die wahrscheinlich nicht in finanzieller Hinsicht, vielleicht aber in sonstiger Hinsicht geleistet wird, etwa bei der Suche nach einem geeigneten Dolmetscher. Ob dagegen geläufige Überset-

zungstools digitaler Art genügen, kann bloß im konkreten Einzelfall beurteilt werden. Die amtierende Bundesregierung scheint in dieser Hinsicht durchaus optimistisch zu sein. Im Koalitionsvertrag ist nämlich vorgesehen, dass „Sprachmittlung auch mit Hilfe digitaler Anwendungen [...] im Kontext notwendiger medizinischer Behandlung Bestandteil des SGB V“ werden soll [Koalitionsvertrag, S. 65 unten]. Damit würde sich übrigens zugleich das geschilderte Kostenproblem erledigen. Die konkrete Gesetzesinitiative dazu steht aber noch aus und es bleibt abzuwarten, ob und wann sie kommt.

Die Aufklärung muss aber nicht bloß sprachlich vom Patienten nachvollzogen werden können. Darüber hinaus muss sie zugleich inhaltlich verständlich sein, womit bereits die Brücke zu inhaltlichen Anforderungen des ärztlichen Aufklärungsgesprächs geschlagen ist, auf die an anderer Stelle intensiv einzugehen ist.

c) Aufklärungsformulare

Im Kontext formeller Aufklärungsaspekte geht es abschließend noch um die Relevanz schriftlicher Aufklärungsbögen bzw. -formulare. In § 630e Abs. 2 Satz 2 BGB ist vorgesehen, dass dem Patienten „Abschriften von Unterlagen, die er im Zusammenhang mit der Aufklärung und Einwilligung unterzeichnet hat, auszuhändigen“ sind. Damit ist schon einmal klar, dass sie nicht völlig bedeutungslos sind. Gleichwohl treten sie etwas in den Hintergrund, zumindest nach der gesetzlichen Ausgangslage. Nach § 630e Abs. 2 Satz 1 Nr. 1 BGB darf bei der mündlichen Patientenaufklärung nämlich bloß „ergänzend [...] auf Unterlagen Bezug genommen werden, die der Patient in Textform erhält.“

Im Vordergrund der Aufklärung steht von daher das persönliche Gespräch zwischen Arzt und Patient, damit sie „nicht auf einen lediglich formalen Merkposten innerhalb eines Aufklärungsbogens reduziert wird“ [Bundestags-Drucksache 17/10488 S. 24]. Wenn

der BGH früher Merkblätter bei Routineeingriffen mit überschaubaren Risiken für die Aufklärung hat genügen lassen, wenn anschließend noch Gelegenheit zu weiteren Informationen durch ein Gespräch mit dem Arzt gegeben wurde [BGH, Urt. vom 15. Februar 2000 – Az.: VI ZR 48/99], ist dies nunmehr hinfällig geworden. Vielmehr muss unmittelbar das persönliche Gespräch mit dem Patienten gesucht werden. Wenn er darauf unmissverständlich und ausdrücklich verzichtet, um sich stattdessen mit schriftlichen Aufklärungsformularen zu begnügen, ist es freilich sein gutes Recht (§ 630e Abs. 3 BGB). Um Missverständnisse zu vermeiden: Aufklärungsbögen sind keinesfalls unnötig und machen sehr wohl Sinn, insbesondere für Dokumentation und Beweislast, ersetzen aber nicht das persönliche Aufklärungsgespräch, sondern ergänzen es bloß, indem etwa individuelle Besonderheiten darauf handschriftlich vermerkt werden. Kurzum: Aufklärungsgespräch und -bogen müssen *lege artis* vonstattengehen bzw. formuliert sein, insbesondere sprachlich und ebenso inhaltlich verständlich. Im Übrigen sind die Unterlagen dem Patienten auszuhändigen, bei einer telemedizinischen Maßnahme etwa in digitaler Form.

Schlussendlich sind Aufklärung und Einwilligung noch zu dokumentieren. Dies tun Ärzte übrigens nicht bloß der Dokumentationspflicht aus § 630f BGB und dem damit gemäß § 630g BGB korrespondierenden Akteneinsichtsrecht des Patienten wegen, sondern mindestens ebenso im ureigensten Interesse, weil sich vor Gericht nicht bloß Aufklärungsdefizite rächen (können), sondern Dokumentationsversäumnisse im Rahmen der Beweislast kaum weniger (§ 630h Abs. 3 BGB). Bevor aber darauf eingegangen wird, kommen in den nächsten Heften erst einmal materielle Aufklärungsaspekte zur Sprache. ◀

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

Highlights vom ESMO-Kongress zu urologischen Entitäten

Der ESMO-Jahreskongress ist eine globale onkologische Veranstaltung, der Kliniker, Wissenschaftler, Patientenvertreter und pharmakologische Firmen vernetzt. Für die Behandlung urologischer Tumoren wurden Fortschritte in vielen spezialisierten Vortrags-sitzungen gezeigt. Auch in zwei Präsidentensitzungen konnten Studien mit praxisverändernden Ergebnissen in der Uro-Onkologie überzeugen. Als Late-Breaking-Abstract Nummer 1 stellte Silke Gillessen, Bellinzona/Schweiz, die Ergebnisse der PEACE-3-Studie vor.

Prostatakarzinom Praxis-verändernde Ergebnisse mit Enzalutamid plus Radium-223

Für die Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) sind Abirateron und Enzalutamid Standardbehandlungen. Während mit der Kombination Abirateron plus Radium-223 der primäre Endpunkt (symptomatisch-

skelettalereignisfreies Überleben) in der ERA-223-Studie nicht erreicht wurde, verlängerte die Gabe von 6 Zyklen Radium-223 zu Enzalutamid (160 mg täglich) in der PEACE-3-Studie das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS, primärer Endpunkt) signifikant [1]. In die randomisierte Phase-III-Studie wurden 446 mCRPC Patienten mit Knochenmetastasen mit milden oder ohne Symptome eingeschlossen. Eine vorangegangene Therapie mit Enzalutamid oder Radium-223 und viszerale Metastasen waren Ausschlusskriterien. Nach Einschluss der ersten 119 Patienten wurde eine knochenprotektive Substanz obligatorisch in die Behandlung integriert.

Die Patienten waren median 70 Jahre alt und wiesen einen medianen PSA-Wert von 25,3 bzw. 23,0 ng/ml auf. Ein Drittel der Patienten hatte im metastasierten hormonsensitiven Stadium bereits Docetaxel erhalten, aber nur 2-3% Abirateron. Etwa die Hälfte der Patienten wies <10 Knochenläsionen auf und 42-44% ≥ 10 Läsionen.

Die Enzalutamid-Therapie wurde durch die zusätzliche Radium-

223-Behandlung nicht beeinflusst. Im Median wurde Enzalutamid über 17,3 Monate im Kombinationsarm und über 14,0 Monate im Monotherapiearm appliziert. 87,9% der Patienten im Kombinationsarm erhielten die geplanten 6 Zyklen Radium-223. Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt. Das mediane rPFS betrug 19,4 versus 16,4 Monate, das Risiko für einen Progress wurde um 31% reduziert (HR, 0,69; 95%-KI 0,54-0,87; $p=0,0009$) (Abb. 1). Nach 24 Monaten lebten 45% versus 36% der Patienten ohne Krankheitsprogress. Alle untersuchten Subgruppen profitierten von der zusätzlichen Radium-223-Behandlung. Auch das Gesamtüberleben (OS), ein sekundärer Endpunkt, wurde signifikant von median 35,0 auf 42,3 Monate verlängert. (HR, 0,69; 95%-KI 0,52-0,90; $p=0,0031$). Die Zeit bis zur nächsten systemischen Therapie lag bei median 29,9 versus 50,9 Monaten (HR: 0,57; 95%-KI 0,44-0,75; $p<0,0001$). Nach 24 Monaten erhielten 30% versus 51% der Patienten eine nächste systemische Therapie. Die Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzen (HR: 1,02; 95%-KI 0,77-1,36) und die Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (HR: 0,93; 95%-KI 0,62-1,38) war zwischen den beiden Therapiearmen nicht verschieden. Therapieassoziierte Nebenwirkungen Grad 3-4 wurden bei 28% versus 19% der Patienten im Kombinations- bzw. dem Monotherapiearm berichtet. 8% versus 7% der Patienten brachen die Enzalutamidtherapie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Fazit: Die Ergebnisse der PEACE-3-Studie stützen die Kombination von Enzalutamid plus 6 Zyklen Radium-223 als potenzielle Erstlinientherapie des mCRPC mit Knochenmetastasen, die noch keinen Androgenrezeptorinhibitor erhalten haben. Bei

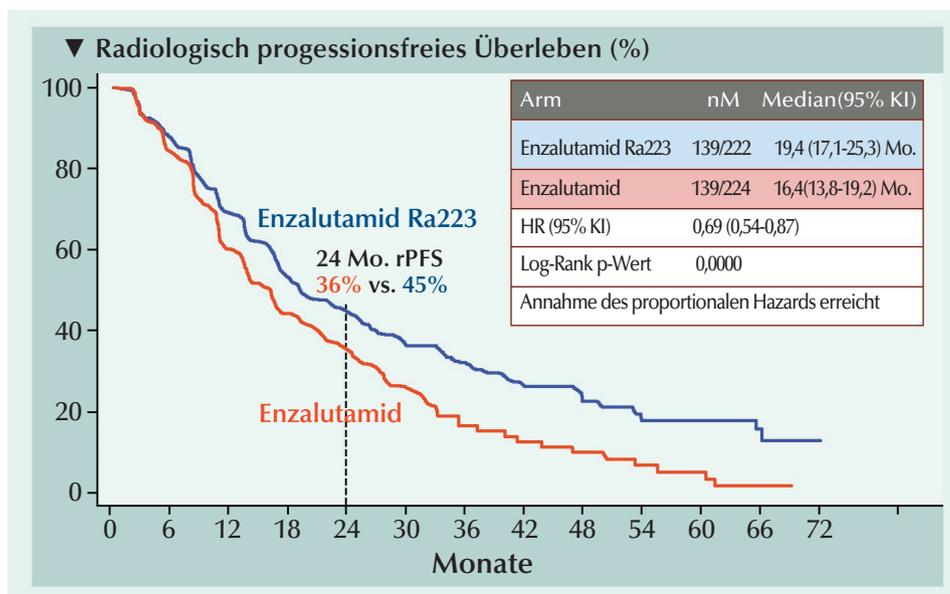


Abb. 1: Progressionsfreies Überleben (PFS) unter Enzalutamid mit oder ohne Radium-223 (mod. nach [1])

dieser Behandlung sollte immer eine knochenprotektive Substanz eingesetzt werden, so Gillissen. Ein besonderes Augenmerk müsse bei der Enzalutamidtherapie mit oder ohne Radium-223 auch auf den Blutdruck gelegt werden, bemerkte Diskutant Karim Fizazi, Paris/Frankreich. Ein Drittel der Patienten beider Studienarme wies Bluthochdruck Grad ≥ 3 auf. Dennoch, Enzalutamid plus Radium-223 sei nun eine neue Option für Patienten mit milder, aber auch ohne symptomatische Erkrankung.

Finale OS-Ergebnisse bestätigen Cabozantinib plus Atezolizumab

Für mCRPC-Patienten, die nach neuartiger Hormontherapie (NHT) einen Krankheitsprogress erleiden, wurde in der randomisierten Phase-III-Studie CONTACT-02 der Wechsel auf eine weitere NHT (Abirateron oder Enzalutamid) gegenüber der Kombination eines Tyrosinkinase- (TKI) mit einem Checkpointinhibitor (ICI) untersucht [2]. Eingeschlossen wurden 575 Patienten in einem Alter von median 71 Jahren und einer medianen Behandlungsdauer von 12 Monaten mit der ersten NHT. Duale primäre Endpunkte waren das PFS und das OS. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,3 Monaten zeigten die Ergebnisse zum PFS einen signifikanten Vorteil für den Wechsel des Wirkmechanismus. Die Ergebnisse der finalen OS-Analyse und aktualisierte PFS-Daten wurden beim diesjährigen ESMO mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24,0 Monaten präsentiert.

Mit Cabozantinib plus Atezolizumab wurde ein medianes PFS von 6,3 Monaten erreicht, gegenüber 4,2 Monaten im NHT-Arm (HR, 0,65; 95%-KI 0,50-0,84; $p=0,0007$). Für die Subgruppe mit Lebermetastasierung reduzierte sich das PFS-Risiko um 57% (HR, 0,43; 95%-KI 0,27-0,68), mit Knochenmetastasierung um 33% (HR, 0,67; 95%-KI 0,50-0,88). Die finale

OS-Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kaplan-Meier-Kurven. Im Median lebten die Patienten 14,8 versus 15,0 Monate, mit einer 11%igen Risikoreduktion zu versterben (HR, 0,89; 95%-KI 0,72-1,10; $p=0,30$). Auch bezüglich des OS profitierten Patienten mit Lebermetastasen (HR, 0,68; 95%-KI 0,47-1,00; $p=0,051$) oder mit Knochenmetastasen (HR, 0,79; 95%-KI 0,63-1,00, $p=0,046$) besser von der TKI-ICI-Kombination.

Als Ursache für die fehlende Signifikanz zwischen den OS-Kurven der ITT-Population wurde gemutmaßt, dass ein Drittel der Patienten im Cabozantinib-Atezolizumab-Arm als nachfolgende Therapie eine NHT erhielt. Außerdem wurden im NHT-Arm mehr Patienten (74% versus 87%) nach der Studienmedikation mit einem Taxan behandelt. Die Auswertung weiterer sekundärer Studienendpunkte zeigte eine vergleichbare Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität in beiden Studienarmen. Die Zeit bis zum Start einer Chemotherapie sowie die Zeit bis zu skelettalen Ereignissen war länger im Cabozantinib-Atezolizumab-Arm.

Fazit: Die CONTACT-02-Studie erreichte einen der primären Endpunkte, die Verlängerung des PFS. Der zweite primäre Endpunkt, die Verlängerung des OS, wies auf einen Vorteil durch Cabozantinib plus Atezolizumab hin, erreichte aber nicht die statistische Signifikanz. Für selektierte Subgruppen, insbesondere mit Leber- oder Knochenmetastasen, könnte Cabozantinib plus Atezolizumab eine effektive Therapieoption nach Progress unter einer NHT sein.

Darolutamid plus ADT in der Phase-III-Studie ARANOTE

Die ARASENS-Studie zeigte einen Vorteil für die Therapie des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) mit Darolutamid zusätzlich zu ADT und

Docetaxel. Die Phase-III-Studie ARANOTE wurde initialisiert, um die Gabe von Darolutamid zusätzlich zur alleinigen ADT zu prüfen. 669 Patienten erhielten 2:1-randomisiert Darolutamid plus ADT oder Placebo plus ADT. Der primäre Endpunkt war das rPFS.

Im Ergebnis lebten nach 24 Monaten noch 70,3% versus 52,1% der Patienten progressionsfrei. Das Risiko für einen Progress wurde um 46% reduziert (HR, 0,54; 95%-KI 0,41-0,71; $p<0,0001$). Der Vorteil der zusätzlichen Darolutamid-Gabe wurde konsistent über alle untersuchten Subgruppen gesehen, z.B. bei high volume- (HR, 0,60; 95%-KI 0,44-0,80) und low volume-Erkrankung (HR, 0,30; 95%-KI 0,15-0,60). Auch bezüglich aller sekundärer Endpunkte profitierten die Patienten von der zusätzlichen Darolutamid-Gabe. Es wurde sowohl die Zeit bis zur kastrationsresistenten Erkrankung (HR, 0,40; 95%-KI 0,32-0,51) als auch bis zu progredienten Schmerzen (HR, 0,72; 95%-KI 0,54-0,96) verlängert. Das Risiko für einen PSA-Progress wurde um 69% reduziert (HR, 0,31; 95%-KI 0,23-0,41).

Trotz einer längeren Therapiedauer unter Darolutamid versus Placebo (24,2 vs. 17,3 Monate), war die Inzidenz an Nebenwirkungen vergleichbar. Es brachen 6,1% der Patienten die Studienmedikation im Darolutamid-Arm ab versus 9,0% im Placebo-Arm.

Fazit: In der Behandlung des mHSPC erweitert Darolutamid plus ADT mit oder ohne Docetaxel als ein Therapiestandard das Armamentarium.

Muskelinvasives Harnblasenkarzinom Paradigmenwechsel mit perioperativer Durvalumab-Therapie

Die neoadjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie mit radikaler Zystektomie war über 40 Jahre die empfohlene Behandlung des

muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms (MIBC). In verschiedenen Phase-III-Studien konnte mit der adjuvanten ICI-Gabe das krankheitsfreie Überleben (DFS) von MIBC-Patienten mit hohem Rezidivrisiko verlängert werden. Die randomisierte Phase-III-Studie NIAGARA untersuchte erstmals 4 Zyklen Gemcitabin plus Cisplatin mit oder ohne Durvalumab gefolgt von radikaler Zystektomie gefolgt von 8 Zyklen Durvalumab oder keiner weiteren Therapie [4]. Eingeschlossen wurden insgesamt 1.063 Patienten im Stadium cT2-T4a N0/1 M0. Die dualen primären Endpunkte waren das ereignisfreie Überleben (EFS) und die Rate an pathologischen Komplettremissionen (pCR).

Die Patienten waren median 65-66 Jahre alt, in drei Viertel der Fälle (ehemalige) Raucher und mehrheitlich (82%) männlich. 73% der Tumoren waren PD-L1 hoch exprimierend und die regionalen Lymphknoten waren bei 5-6% der Patienten involviert.

Das EFS war mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 42,3 Monaten signifikant länger im Durvalumab-Arm verglichen mit dem Kontrollarm. Der Median betrug ohne Durvalumab 46,1

Monate und war im Durvalumab-Arm nicht erreicht. Das Risiko für ein Ereignis wurde um 34% reduziert (HR, 0,68; 95%-KI 0,56-0,82; $p < 0,0001$). Nach 12 Monaten lebten 76,0% versus 69,9% und nach 24 Monaten 67,8% versus 59,8% der Patienten ereignisfrei. In Subgruppenanalysen wurde der EFS-Vorteil durch Durvalumab für alle untersuchten Subgruppen gezeigt. Auch der zweite primäre Endpunkt wurde mit einer Ansprechrate von 37,3% versus 27,5% erreicht ($p = 0,0005$) (Abb. 2). Der Median für das OS, der erste hierarchisch folgende sekundäre Endpunkt, war in beiden Studienarmen noch nicht erreicht. Die 12- und 24-Monats-OS-Raten lagen im Durvalumab-Arm bei 89,5% bzw. 82,2% und im Kontrollarm bei 86,5% bzw. 75,2% (HR, 0,75; 95%-KI 0,59-0,93; $p = 0,0106$). Die perioperative Durvalumab-Gabe in Kombination mit Chemotherapie war gut handhabbar. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Die Operation wurde durch den ICI nicht beeinflusst.

Fazit: Die Ergebnisse der NIAGARA-Studie stützen die perioperative Gabe von Durvalumab in Kombination mit einer neoadjuvanten

Chemotherapie als potenziellen neuen Standard für Cisplatin-geeignete Patienten mit MIBC.

Weniger toxische neoadjuvante Therapieoption

Etwa die Hälfte der Patienten mit MIBC sind nicht geeignet für eine neoadjuvante cisplatinhaltige Chemotherapie (NAC) oder lehnen diese ab. Das Risiko für einen Krankheitsprogress wird durch eine NAC allerdings um ca. 80% und das Versterben um 55% reduziert. Das war die Rationale, um in der Phase-IIb-Studie SunRISe-4 mit neoadjuvanten TAR-200 plus Cetrelimab eine weniger toxische Therapieoption für dieses Patientengut zu prüfen [5]. Bei TAR200 handelt es sich um ein System mit dem Gemcitabin intravesikal in die Blase appliziert wird und bei Cetrelimab um einen PD-1-gerichteten ICI. Die Kombination wurde in der nicht vergleichenden, 5:3-randomisierten SunRISe-4-Studie bei 79 Patienten mit cT2-T4a N0M0 MIBC für 12 Wochen vor radikaler Zystektomie appliziert. 41 Patienten erhielten für den gleichen Zeitraum eine Cetrelimab-Monotherapie. Primärer Studienendpunkt war die Rate an pCR (ypT0N0). Beim ESMO wurden die Ergebnisse der zweiten Interimsanalyse präsentiert.

Bei 42% der 53 auswertbaren Patienten im Kombinationsarm sowie 23% von 31 Patienten im Monotherapiearm wurde eine pCR beobachtet. Die pathologische Ansprechrate (pOR; $\leq T1$) betrug in den beiden Kohorten 60% bzw. 36%. Patienten mit frühen Tumoren (cT2 vs. cT3-cT4a) erreichten im Kombinationsarm häufigere und tiefere Ansprechen (pOR: 68% vs. 39%; pCR: 48% vs. 23%). Bei Patienten der Monotherapiekohorte wurde eine Remission eher bei fortgeschrittenen Tumoren gesehen (cT2: pOR=31%, pCR=20%; cT3-cT4a: pOR=60%, pCR=20%).

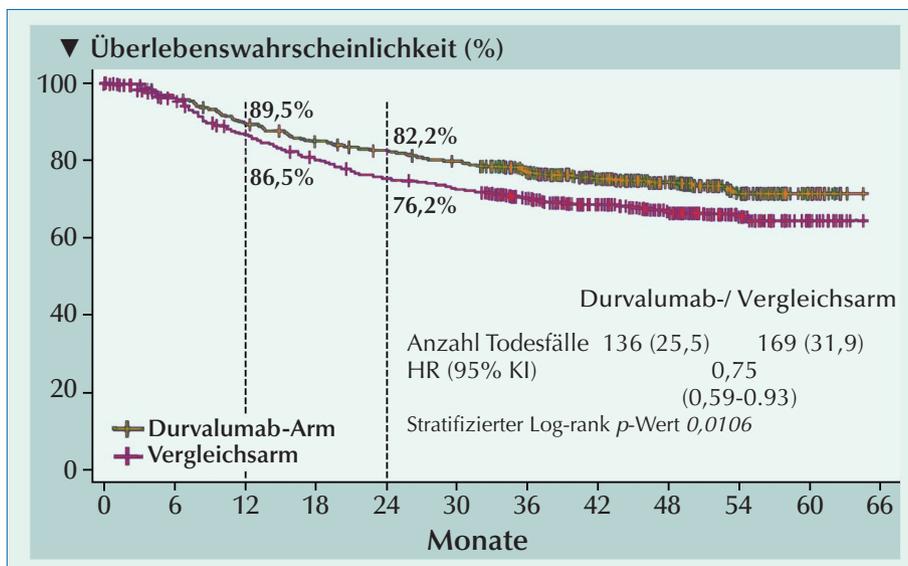


Abb. 2: Gesamtüberleben (OS) unter perioperativer Therapie mit oder ohne Durvalumab (mod. nach [4]).

Das Sicherheitsprofil war für die Kombination von TAR-200 plus Cetrelimab im adjuvanten Setting gut handhabbar. Ein Therapieabbruch aufgrund von therapieassoziierten Nebenwirkungen erfolgte bei 13% der Patienten.

Fazit: Mit der SunRISe-4-Studie wurde erstmalig ein Nutzen der zusätzlichen Gabe von TAR-200 in Kombination mit einem ICI im neoadjuvanten Setting beim MIBC gezeigt.

Nierenzellkarzinom Zweitlinientherapieoptionen in der Prüfung

Bei der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) sind ICI ein Standard der Behandlung. Die TiNivo-2 ging der Frage nach, ob nach Progress eine Kombination mit ICI und Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) erfolgreich sein kann [6].

In der Phase-III-Studie erhielten 343 RCC-Patienten entweder Tivozanib (0,89 mg, d1-21, q4w) plus Nivolumab (480 mg, q4w) oder eine Tivozanib-Monotherapie (1,34 mg, d1-21, q4w). Eingeschlossen waren Betroffene mit lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Tumoren und 1 oder 2 vorangegangenen Therapielinien. Primärer Endpunkt war das PFS.

Die Patienten waren median 63-64 Jahre alt. In den beiden Studienarmen hatten 65% bzw. 61% bereits eine und 35% bzw. 39% zwei Therapielinien erhalten. Bei 71% der Patienten war die letzte Therapie eine ICI-Behandlung. Ein Drittel hatte noch keinen TKI erhalten, 56% bzw. 58% einen und 13% bzw. 11% zwei TKIs.

Mit einer Hazard Ratio von 1,10 (95%-KI 0,84-1,43; $p=0,49$) erreichte die Studie ihren primären Endpunkt nicht. Das mediane PFS betrug 5,7 Monate unter Tivozanib plus Nivolumab versus 7,4 Monate unter alleinigem Tivozanib. Bei nur

einer vorherigen Therapielinie lag das mediane PFS bei 7,3 versus 9,2 Monaten (HR, 1,15; 95%-KI 0,82-1,62; $p=0,43$) und nach zwei Therapielinien bei 4,8 versus 5,5 Monaten (HR, 0,97; 95%-KI 0,65-1,45; $p=0,89$). Hatten die Patienten ICI als letzte Therapie vor Studieneinschluss erhalten, wurde ein medianes PFS von 7,4 versus 9,2 Monaten beobachtet (HR, 1,10; 95%-KI 0,80-1,52; $p=0,56$). War die letzte Therapie kein ICI, lag das mediane PFS in beiden Studienarmen bei 3,7 Monaten (HR, 0,95; 95%-KI 0,61-1,50; $p=0,85$). In Subgruppenanalysen konnte auch ansonsten kein Merkmal identifiziert werden, das einen Vorteil für die Kombinationstherapie dargestellt hätte. Ein Ansprechen zeigten 19,3% versus 19,8% der Patienten mit einer medianen Dauer der Remissionen von 15,77 Monaten unter der Kombinationstherapie versus 9,33 Monaten unter Tivozanib mono.

Fazit: Die Autoren resümierten, dass von einer erneuten Gabe eines ICI nach ICI-Therapie unabhängig von der Therapiesequenz abzuraten sei. DiskutantIn Manuela Schmidinger, Wien, gab allerdings zu bedenken, dass aufgrund der niedrigen Tivozanib-Dosierung im Kombinationsarm möglicherweise nicht die Wirksamkeit der Kombination versus Tivozanib mono geprüft, sondern ein vergleichbarer Effekt der ICI-Rechallenge (bei unterdosiertem Tivozanib) verglichen mit der Tivozanib-Monotherapie beobachtet wurde. Weitere Studien wären notwendig, um die Frage nach der Wirksamkeit der kombinierten Behandlung tatsächlich zu beantworten.

Belzutifan als Therapieoption mit finaler Analyse bestätigt

Die vorläufigen Ergebnisse der Phase-III-Studie LITESPARK-005 zeigten bei vorbehandelten RCC-Patienten einen Vorteil der Belzutifan-Therapie gegenüber Everolimus bezüg-

lich des PFS und des Ansprechens (ORR). Beim ESMO wurde nun die finale Analyse der Studienergebnisse präsentiert [7].

Das oral applizierte Belzutifan ist der erste Wirkstoff einer neuen zielgerichteten Medikamentenklasse. Es bindet an HIF-2 α und verhindert damit die Dimerisierung mit HIF-1 β und die Aktivierung des verbundenen Signalwegs. In LITESPARK-005 erhielten insgesamt 746 RCC-Patienten mit 1-3 vorhergegangenen Therapielinien, darunter mindestens 1 ICI und ein VEGFR-gerichteter TKI, randomisiert Belzutifan (120 mg) oder Everolimus (10 mg). Als doppelte primäre Endpunkte wurden das PFS und das OS untersucht.

Bei den eingeschlossenen Patienten handelte es sich um median 62-63-Jährige, von denen etwa die Hälfte 1 und die Hälfte 2-3 TKIs erhalten hatte. In der finalen Analyse wurde das vorteilhafte PFS mit einer Nachbeobachtungszeit von median 35,8 Monaten bestätigt. Die Hazard Ratio (HR) lag bei 0,75 (95%-KI 0,63-0,88) und das mediane PFS betrug in beiden Studienarmen 5,6 Monate. Nach 12 Monaten lebten 33,7% versus 17,6% und nach 24 Monaten 17,5% versus 4,1% der Patienten ohne Progress. Es profitierten alle untersuchten Subgruppen besser von Belzutifan im Vergleich zu Everolimus. Bezüglich des zweiten primären Endpunkts wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen beobachtet. Im Median lebten die Betroffenen 21,4 versus 18,2 Monate (HR: 0,92; 95%-KI 0,77-1,10; $p=0,18$). Die 12- und 24-Monats-OS-Raten lagen bei 67,9% versus 65,8% bzw. 45,2% versus 41,2%. Ein Ansprechen wurde bei 22,7% versus 3,5% der Patienten berichtet und die Dauer des Ansprechens wies mit median 19,3 versus 13,7 Monaten auf einen besseren Nutzen durch Belzutifan hin.

Fazit: Die finale Analyse der LITESPARK-005-Studie bestätigt signi-

fikante Unterschiede zugunsten von Belzutifan im Vergleich mit Everolimus bezüglich des PFS und des ORR. Der zweite duale primäre Endpunkt, eine signifikante OS-Verlängerung wurde nicht erreicht. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Damit werde Belzutifan als Therapieoption beim fortgeschrittenen RCC nach Therapie mit PD-(L)1-Inhibitor und VEGFR-TKI gestützt, schlussfolgerten die Autoren.

Immuncheckpoint-Therapie bei nicht-klarzelligem RCC

In der Phase-II-Studie SUNNIFORECAST erhielten 299 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-klarzelligen RCC randomisiert 4 Zyklen Nivolumab (3 mg/kg, q3w) plus Ipilimumab (1 mg/kg, q3w) gefolgt von Nivolumab (240 mg, q2w, oder 480 mg, q4w) oder im Kontrollarm einen Therapiestandard [8]. Der primäre Endpunkt war die 12-Monats-OS-Rate.

Die Patienten waren median 62 Jahre alt, wiesen zur Hälfte ein mittleres prognostisches Risiko laut IMDC-Score und je zu einem Viertel ein geringes bzw. hohes Risiko auf. Mit 58% wurde am häufigsten ein papil-

lärer Subtyp laut WHO 2022-Kriterien identifiziert, gefolgt von einem chromophoben RCC (19%). Der sarcomatoide Subtyp lag bei 4,5% der Patienten vor. Die mediane Zeit zwischen Diagnose und Studieneintritt betrug 31 Monate. Als Behandlung im Kontrollarm wurde für 124 der Patienten ein TKI und für 17 eine ICI-TKI-Kombination gewählt.

Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24,3 Monaten lag die Hazard Ratio für das OS bei 0,83 (95%-KI 0,59-1,17; $p=0,2922$) und der Median bei 42,4 versus 33,9 Monaten (Abb. 3). Der primäre Endpunkt wurde mit einer 12-Monats-OS-Rate von 86,9% versus 76,8% ($p=0,0141$) erreicht. Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 1\%$ profitierten besser von der Immuntherapie (HR, 0,56; 95%-KI 0,33-0,95), während die PD-L1-Expression $<1\%$ mit einem Trend für die Standardtherapie einherging (HR, 1,40; 95%-KI 0,79-2,46). Papilläre und nicht-papilläre Karzinome zeigten einen vergleichbaren Nutzen von Ipilimumab plus Nivolumab. Die PFS-Ergebnisse zeigten keinen Unterschied zwischen den Studienmedikationen, der Median lag bei 5,52 versus 5,65 Monaten und die Hazard Ratio betrug 0,99

(95%-KI 0,76-1,18). Ein Ansprechen wurde bei 32,8% versus 19,6% der Patienten beobachtet, mit kompletten Remissionen bei 8,0% versus 1,6%. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Fazit: In einer ersten prospektiven randomisierten Studie wurde die duale Checkpointblockade mit der aktuellen Standardtherapie beim nicht-klarzelligen RCC geprüft. Die SUNNIFORECAST-Studie bestätigt den Nutzen von Ipilimumab plus Nivolumab auch für die nicht-klarzellige Histologie und weist auf einen möglichen neuen Standard hin. ◀

Quelle: European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress, 13-17. September 2024, Barcelona und virtuell

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerbürg

Referenzen

- [1] Gillessen S, et al. A randomized multicenter open-label phase III trial comparing enzalutamide vs a combination of Radium-223 and enzalutamide in asymptomatic or mildly symptomatic patients with bone metastatic mCRPC. Results of EORTC-GUCC 1333/PEACE-3, an EORTC/CTI/CUOG/LACOG/UNICANCER-GETUG cooperative study. ESMO 2024, Abstr. #LBA1
- [2] Agarwal N, et al. Cabozantinib plus atezolizumab versus 2nd novel hormonal therapy (NHT) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Final overall survival (OS) results of the phase 3, randomized, CONTACT-02 study. ESMO 2024, Abstr. #LBA67
- [3] Saad F, et al. Efficacy and safety of darolutamide plus androgen-deprivation therapy in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer from the phase 3 ARANOTE trial. ESMO 2024, Abstr. #LBA68
- [4] Powles TB, et al. A randomized phase 3 trial of neoadjuvant durvalumab plus chemotherapy followed by radical cystectomy and adjuvant durvalumab in muscle-invasive bladder cancer (NIAGARA). ESMO 2024, Abstr. #LBA5
- [5] Necchi A, et al. TAR-200 plus cetrelimab or cetrelimab alone as neoadjuvant therapy in patients with muscle-invasive bladder cancer who are ineligible for or refuse neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy: interim analysis of SunRISe-4. ESMO 2024, Abstr. #84
- [6] Choueiri TK, et al. Tivozanib plus nivolumab vs tivozanib monotherapy in patients with renal cell carcinoma following 1 or 2 prior therapies including an immune checkpoint inhibitor: Results of the phase III TiNivo-2 study. ESMO 2024, Abstr. #LBA73
- [7] Rini BI, et al. Final analysis of the phase III LITESPARK-005 study of belzutifan versus everolimus in participants with previously treated advanced clear cell renal cell carcinoma. ESMO 2024, Abstr. #LBA74
- [8] Bergmann L, et al. Prospective randomised phase-II trial of ipilimumab/nivolumab versus standard of care in non-clear renal cell cancer. Results of the SUNNIFORECAST trial. ESMO 2024, Abstr. #LBA75

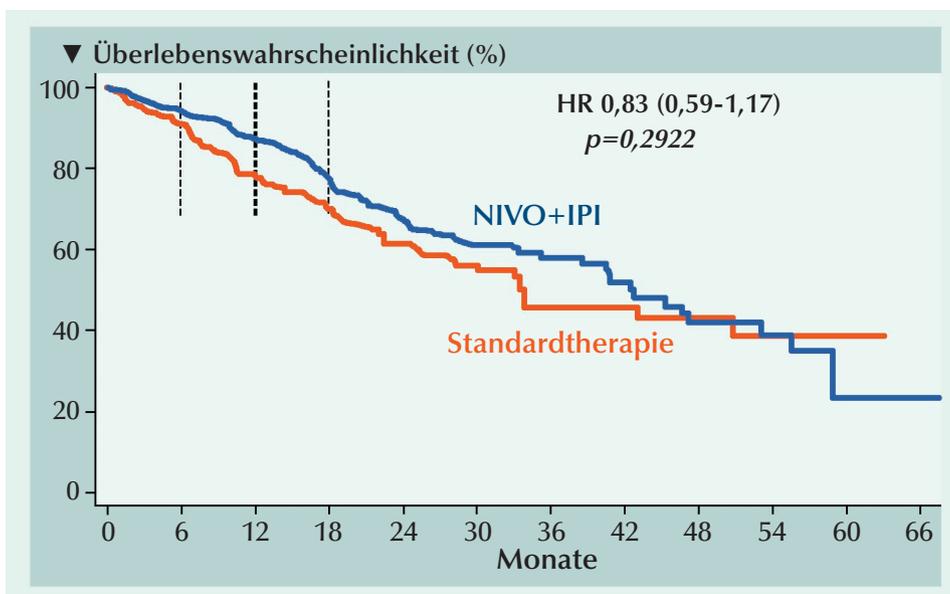


Abb. 3: Gesamtüberleben (OS) unter Therapie mit Ipilimumab plus Nivolumab versus Standardtherapie nach Wahl des Prüfarztes (mod. nach [8])

Prostatakarzinom

Männern angepasste Hilfestellung nach Diagnose geben

Männer sind anders als Frauen. Diese Weisheit trifft in vielen Lebenssituationen zu, so auch bei der Krebsdiagnose. Dr. Angela Grigelat, München, wies bei einer Pressekonferenz der Firma Recordati im Rahmen der 76. DGU-Jahrestagung darauf hin, dass sich etwa die Hälfte der Männer mit Prostatakarzinomdiagnose Unterstützung wünschen, aber nur etwa 5% tatsächlich psychonkologische Hilfsangebote wahrnehmen. Einen guten Start zu verschaffen sei die Weichenstellung für eine gute Therapie, betonte Grigelat.

Männer erkranken häufiger an Krebs als Frauen und ihre Mortalität ist um fast 50% höher. Das Gesundheitsverhalten unterscheidet sich dabei markant zwischen den Geschlechtern. So nehmen Männer Gesundheitsleistungen, darunter Screenings, onkologische Vor- und Nachsorge oder psychosoziale Versorgungsangebote, generell seltener wahr als Frauen. Obwohl Männer seltener psychische Probleme angeben als Frauen, ist die Suizidrate aber höher. Unter den Prostatakarzinompatienten sind insbesondere diejenigen mit höherem Alter und

einer schlechten Prognose suizidgefährdet, bemerkte Grigelat. Während Frauen häufiger von sozialer Unterstützung profitierten, brauchten Männer ein problem- und handlungsorientiertes Umfeld.

Diagnose erschüttert auch Männer

Die Diagnosephase erschüttere Männer tief und gehe mit einer überflutenden Angst einher. Die Verarbeitungskapazität sei bei Männern eher eingeschränkt und verlangsamt die Akzeptanzentwicklung. Sie zeigen aber auch weniger Ängste vor einem Krankheitsprogress als Frauen. In der Versorgung von Tumorpatienten solle in jedem Fall auf traumatische Aspekte, wie beispielsweise das Jahrestagsphänomen, geachtet werden, so Grigelat. An diesen sensiblen Tagen seien - auch bei Krankheitsbewältigung - die Risiken für Depressionen und Suizid erhöht.

Patienten, die aufgrund guter medizinischer Versorgung mit einem gelungenen Informationsmanagement Vertrauen fassen, können ein Gefühl von Kontrolle und Vorhersagbarkeit entwickeln. Damit werden sie resilienter im weiteren Verlauf der Behandlung. Männliche Bewältigungsstrate-

gien müssten dabei respektiert und sollten nicht mit dem weiblichen Verhalten verglichen werden, erklärte Grigelat. Männer profitieren beispielsweise von handlungsorientierten Strategien, die ihr Gefühl von Selbstbestimmung stärken.

Recordati bietet mit aktuellen Informationsmaterialien für Prostatakarzinompatienten Möglichkeiten zum Einbezug in die Behandlungsplanung, konkrete Anregungen zur Veränderung von Lebensstilfaktoren und praktische Unterstützung in der sexuellen Rehabilitation. Eine Printmappe unterstützt das offene ärztliche Gespräch, ohne erkrankte Männer zu ängstigen oder zu bevormunden. In komplementär aufgezeichneten Podcasts lernen Männer zudem Prostatakarzinom-Betroffene kennen, die Identifikationsmöglichkeit bieten, belastete Themen wie Inkontinenz und Impotenz aufgreifen und in positiv gestimmten Gesprächen von der gelungenen Krankheitsverarbeitung berichten. ◀

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerbürg

Quelle: Pressekonferenz im Rahmen des 76. DGU-Kongresses in Leipzig am 27.09.2024. Veranstalter: Recordati Pharma GmbH

Metastasiertes Urothelkarzinom

Aktuelle Versorgungssituation in Deutschland

Über die aktuelle Versorgungssituation von Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom (mUC) in Deutschland berichtete Prof. Günter Niegisch (Düsseldorf) anlässlich des DGU-Kongresses in Leipzig und stellte eine retrospektive Analyse deutscher Krankenkassen-Daten aus den Jahren 2015 bis 2020 vor.

mUC-Patienten in Deutschland „unterbehandelt“

Die vorgestellte Studie identifizierte Erwachsene mit einer mUC-Diagnose in den Jahren 2015-2019 anhand von 2 deutschen gesetzlichen Krankenversicherungsdatenbanken mit ca. 8,5 Mio. Versicherten. Nach der

Diagnose wurden die Patienten ≥ 12 Monate oder bis zum Tod nachbeobachtet. Die Auswertung zeigte, dass jeder zweite Patient mit mUC innerhalb von 12 Monaten nach der Diagnose keine systemische Therapie erhielt und die unbehandelten Patienten ein deutlich kürzeres Gesamtüberleben als die behandelten hatten. Behandelte Patienten leben im Median 10 Monate länger als unbehandelte.

Die Studiendaten lassen sich nur bedingt auf Patienten im klinischen Alltag übertragen. Anhand der Ergebnisse der Versorgungsstrukturanalyse konnte laut der realen Verteilung festgestellt werden, dass „typische“ unbehandelte Patienten älter (77 vs. 69 Jahre), kränker (CCI 6,8 vs. 5,5) sind und der Frauenanteil höher ist (31 vs. 26%). Auch

wenn alle aktuell zugelassenen mUC-Therapieoptionen wirksam und verträglich sind, bekommt ein großer Teil der Patienten keine oder keine adäquate Therapie. Etwa ein Viertel der Platin-geeigneten Patienten haben nur eine IO-Monotherapie erhalten, eine Erhaltungstherapie wurde nur bei einem Drittel der Patienten durchgeführt.

Identifizierte Faktoren, die mit einer Unterbehandlung in Zusammenhang stehen, müssten angegangen, besser verträgliche Therapien angeboten und Patienten über die Vorteile einer systemischen Therapie aufgeklärt werden. mk ◀

Quelle: „Von Daten zu Taten: Neue Erkenntnisse zur Versorgung des mUC“. DGU-Kongress vom 25.09. bis 28.09.2024 in Leipzig. Veranstalter: Merck Healthcare Germany

Nierenzellkarzinom (RCC)

Von Fall zu Fall und A wie Adjuvanz bis Z wie Zweitlinie

Prof. Peter J. Goebell, Erlangen, präsentierte den histopathologischen Befund pT3, G3, L0, V1 > intermediate-high, eines RCC. Was soll man nun machen – die komplette Niere entfernen, nur eine Nierenteilresektion, oder eine Tumor-Enukleation oder soll man neoadjuvant und dann die OP oder sollte man OP + Adjuvanz erwägen? Das Auditorium entschied sich mit großer Mehrheit für die OP + Adjuvanz. „Es geht darum, funktionelles Nierengewebe zu erhalten, denn jedes nicht-erhaltene Nephron reduziert möglicherweise die Überlebenszeit für den Patienten“, sagte Goebell. Deshalb sollte man lieber die Teilresektion als eine Nephrektomie vornehmen (5-Jahres-Überleben Nephrektomie 92,7% und Teilresektion 97,8%). Poor-Risk-Patienten nephrektomiert man niemals! Eine verzögerte Nephrektomie unter Systemtherapie ist mit einem besseren Überleben assoziiert.

Beim nächsten Patienten-Fall ergab sich ein linksseitiger großer Nierentumor mit einem Tumorzapfen bis in die untere Hohlvene. Bei Nieren- und Nierenbeckenkrebs sinkt die Überlebenswahrscheinlichkeit mit der Ausbreitung des Tumors. Ist er lokalisiert, beträgt das 5-Jahres-Überleben 92,6%, ist er metastasiert, liegt es nur noch bei 13%. „Das zeigt den medical need in dieser Situation“, sagte Goebell.

Ein klarzelliges RCC mit einer Tumorgöße von >4 cm Durchmesser und das Wiederauftreten verschlechtern die Prognose. Dass man heute viel mehr T1-Tumore findet, berichtete Goebell, sei oft den Hausärzten zu verdanken, weil sie gewissenhaft Ultraschall-Untersuchungen durchführen.

TKI's spielen in der Adjuvanz keine Rolle

Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI's) spielen in der Adjuvanz keine Rolle, weil sie nicht genügend Benefit gezeigt haben. Dagegen hat die KEYNOTE-564-Studie mit Pembrolizumab 200 mg Q3W für ein Jahr (n=496) versus Placebo (n=498) für Patienten nach Nephrektomie (ein Kollektiv

über 80% pT3, N0, M0) eine 27%ige Senkung des Risikos für ein Wiederauftreten des Tumors für Pembrolizumab belegt. Dieser Erfolg übersetzt sich auch noch in eine 38%ige Senkung des Sterberisikos. „Damit ist klar, dass die adjuvante Therapie in den verschiedenen Risiko-Kategorien etwas ist, was wir definitiv mit unseren Patienten diskutieren sollten“, schlussfolgerte Goebell.

Bekannt sind die Nebenwirkungen von Pembrolizumab wie Müdigkeit, Hautjucken, Durchfall oder Hautausschlag oder Schilddrüsenfunktionsstörungen. „Nichts davon würde jemanden, der diese Therapien durchführt, irgendwie davon abschrecken, allerdings haben wir das Risiko der Langzeittoxizitäten noch nicht gut genug durchdrungen“, erinnerte Grünwald. Therapieunterbrechungen deshalb haben jedoch nicht zwingend einen negativen Einfluss auf das Outcome, sagte Goebell. Grünwald ergänzte, dass nach 1 Jahr die Therapie mit Pembrolizumab zuende ist – also nicht länger dauern sollte.

Was macht man nach der Adjuvanz?

Ein 60-jähriger Patient stellt sich mit inoperablen Leber- und Lungenmetastasen eines RCC vor. Im letzten Jahr hatte er noch eine adjuvante Therapie erhalten. Die Experten empfehlen Lenvatinib + Pembrolizumab. Diese Kombination ist unabhängig von der Tumorlast wirksam. Verschiedene Organmetastasen (Lunge, Leber, Knochen, Lymphknoten) sprechen unter Lenvatinib + Pembrolizumab ähnlich an. Wird damit früh behandelt, kann man mit der Rate von 30% an Komplett-Remissionen rechnen.

Grünwald erklärte dazu die Datenlage:

- Tritt ein Rezidiv in weniger als 6 Monaten nach letzter Pembrolizumab-Gabe auf, ist der Patient also PD-1-Inhibitor-refraktär und es empfiehlt sich dann für ihn eine TKI-Zweitlinientherapie (mono).
- Tritt es nach 6 Monaten auf, sollte eine Checkpoint-Inhibitor (CPI)-basierte Kombinationstherapie folgen.

- Für das Spätrezidiv kommen Metastasektomie, fokale Therapie und CPI-Kombinationsbehandlung in Frage (Choueiri et al. ASCO GU 2024. 359).

Grünwald schilderte den Fall, dass ein hoch-aggressiver Tumor mit Ipilimumab + Nivolumab behandelt worden war, und bei der Nachresektion dann ein „low-grade-Tumor“ resultierte. Mit den Therapien, die man einsetzt, übt man also einen Selektionsdruck auf die Tumoren aus und „dass das, was dann hinten rauskommt, also nach der ersten Linie vielleicht nicht mehr der gleiche Tumor ist, der vorne reingegangen ist, und insofern ist schon die Frage, ob das, was da an Spätrezidiv kommt, ob das noch so eine intensive Therapie braucht oder ob die operative oder fokale Therapie dann nicht optimal ist für diese Patienten. Ich glaube, das ist jetzt mehr Meinung als Evidenz“, sagte Grünwald und legte doch gleich Evidenz nach mit Studiendaten von El Zarif T et al. ASCO 2024: 4529. In der internationalen Multicenterstudie wurden Daten erhoben zur sequentiellen Behandlung nach einem Rückfall trotz Pembrolizumab oder anderen IO-Therapien (n=144, Tumoren von 15 Patienten wiesen sarkomatoide Merkmale auf). Nach dem Tumorrezidiv erhielten 69/92 (75%) der Patienten eine systemische (VEGF- oder IO/VEGF-Kombinationen) Therapie. Die restlichen 25% unterzogen sich einer OP oder Strahlentherapie. Das mediane PFS betrug 16 Monate und das 18-Monats-OS betrug 86%. Die Ansprechrate (ORR) betrug 36% und war vergleichbar innerhalb der Regimes (VEGF-mono 35%; IO/VEGF-Kombi 45%, 42% bei Einzel-/Kombinations-IO). Deshalb schlussfolgern die Autoren, dass Patienten mit RCC, bei denen während oder nach einer adjuvanten IO-Behandlung ein Rückfall auftritt, von nachfolgenden systemischen Therapien profitieren. ◀

Bericht: Dr. med. Nana Mosler, Leipzig

Quelle: Symposium „Therapie des Nierenzellkarzinoms: Von A wie Adjuvanz bis Z wie Zweitlinie“ anlässlich des 76. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V. am 27.09.24 in Leipzig. Veranstalter: MSD GmbH

Triple-Therapie beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom

Beim Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) 2024 wurden die aktuellen Daten zu Darolutamid vorgestellt.

Darolutamid (Nubeqa®), ein selektiver, nicht-steroidaler, oraler Androgenrezeptor-Inhibitor (ARI) ist für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit ADT und Docetaxel zugelassen. Die Triple-Therapie wurde im Mai 2024 neu in die S3-Leitlinie „Prostatakarzinom“ als eine Erstlinientherapie mit dem Empfehlungsgrad A für alle Chemotherapie-fähigen mHSPC-Patienten ohne Einschränkung klinischer Subgruppen aufgenommen.

Triple-Therapie vs. Zweifachtherapie

Die Zulassung von Darolutamid beim mHSPC basiert auf der globalen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie ARASENS. Die eingeschlossenen mHSPC-Patienten (n=1.306) wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und zusätzlich zu ADT und 6 Zyklen Docetaxel (75 mg/KOF) entweder zweimal täglich mit 600 mg Darolutamid oder Placebo behandelt. Das Gesamtüberleben (OS) war im Darolutamid-Arm gegenüber dem aktiven Komparator, auch über alle vordefinierten Subgruppen, signifikant überlegen, das Sterberisiko hat sich um 32,5% reduziert.

Auch das Risiko für ein Fortschreiten zum mCRPC war unter der Triple-Therapie um 64% niedriger als im Vergleichsarm. Unerwünschte Ereignisse (UE), die unter der Behandlung beobachtet wurden, traten in beiden Studienarmen ähnlich häufig auf, die UE-bedingte Therapieabbrüche waren ebenfalls vergleichbar (13,5 % mit vs. 10,6 % ohne Zugabe von Darolutamid). Die Zeit bis zur PSA-Progression war unter der Triple-Therapie signifikant verlängert. Weil mHSPC-Patienten ein hohes Risiko für eine rasche Progression zum mCRPC und einen frühen Tod haben, sind die Verlängerung des Überlebens und das Hinauszögern der Progression in der Therapie zentral. „Die Gabe von Docetaxel zu ADT und Darolutamid ist biologisch sinnvoll und sollte grundsätzlich für alle Chemotherapie-fähigen mHSPC-Patienten in Betracht gezogen werden“, beton-

te Prof. Dr. Martin Bögemann (Münster), im Rahmen des DGU-Symposiums.

Die Vorteile der Triple-Therapie gegenüber der Zweifachtherapie (ADT plus Docetaxel) beim mHSPC werden auch anhand einer Post-hoc-Analyse von ARASENS deutlich: Die Triple-Therapie verbesserte das PSA-Ansprechen im Vergleich zum aktiven Komparator unabhängig vom Tumorzellen. Im Darolutamid-Arm blieben 65,8% der high-volume- und 91,7% der low-volume-Patienten ohne PSA-Progress, im Vergleichsarm waren es 27,0% (high-volume) bzw. 36,3% (low-volume). Die Patienten profitierten außerdem unabhängig von der Risiko-Subgruppe von der Darolutamid-Zugabe: In der high-risk-Gruppe erreichten 63,1% mit Darolutamid vs. 24,1% im Vergleichsarm mindestens einmal im Studienverlauf einen PSA-Wert unterhalb der Nachweiskante. In der low-risk-Gruppe waren es 76,9% vs. 39,2%. Das Erreichen eines PSA-Werts <0,2 ng/ml unter der Triple-Therapie war mit einem verbesserten OS assoziiert, unabhängig von der Krankheitslast oder Risikoklassifizierung.

Dr. Frank Becker (Neunkirchen) und Prof. Gunhild von Amsberg (Hamburg) berichteten im Rahmen des Symposiums über ihre Erfahrung aus der Praxis mit zahlreichen mHSPC-Patienten, die erfolgreich mit Darolutamid plus ADT und Docetaxel behandelt wurden.

Bei einem 70-jährigen Patienten wurde im Januar 2023 ein mHSPC diagnostiziert. Er hatte zum Zeitpunkt der Diagnose einen PSA-Wert von 165 ng/ml, eine hohe Metastasenlast, vor allem ossär und befand sich im gutem Allgemeinzustand. Erwartungsgemäß vertrat der Patient die Triple-Therapie gut und zeigte ein adäquates Ansprechen, so dass nach Abschluss der Chemotherapie per PSMA-Bildgebung keine Filiae mehr erkennbar waren und der PSA-Wert unter 0,006 ng/ml gesunken war. Auch ein bei Diagnosestellung 59-jähriger, fitter mHSPC-Patient mit geringem Tumorzellen, bei dem aufgrund des jungen Alters und des hohen Risikos großer Behandlungsbedarf bestand, konnte ohne Berücksichtigung besonderer Faktoren bei guter Verträglichkeit mit der Triple-Therapie behandelt werden. Der PSA-Wert war nur mäßig erhöht und lag bei

4,4 ng/ml bei Erstvorstellung bzw. 11,4 ng/ml beim Wiederholungstest. Nach Abschluss der Chemotherapie wurden 0,024 ng/ml gemessen, ohne dass Hinweise auf ein Rezidiv oder Metastasen vorlagen.

Weitaus komplexer gestaltete sich das Therapiemanagement bei einem 62-Jährigen mit high-volume, high-risk-Erkrankung und der vorbestehenden Ko-Medikation Amlodipin, Oxycodon und Novaminsulfon. Die Ko-Medikation musste im Behandlungsverlauf aufgrund eines Zentralarterienverschlusses noch um Clopidogrel, Acetylsalicylsäure und Simvastatin erweitert werden. Clopidogrel und Simvastatin wurden jedoch nach einem Apothekenkonsil abgesetzt und durch Prasugrel und Pravastatin ersetzt. Prof. von Amsberg wies in diesem Zusammenhang darauf hin, dass gerade bei Patienten mit Komorbiditäten unbedingt die Gefahr von Wechselwirkungen mit der Ko-Medikation zu beachten und das Risiko im Vorfeld abzuklären ist.

Phase-III-Studie ARANOTE

In der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie ARANOTE, die aktuell auf dem ESMO 2024 vorgestellt wurde, erreichte Darolutamid plus ADT (ohne Docetaxel) bei mHSPC-Patienten eine statistisch signifikante Verbesserung des radiologisch progressionsfreien Überlebens (rPFS) um 46% gegenüber Placebo. Konsistente Vorteile im rPFS wurden in vorab festgelegten Subgruppen, darunter sowohl high-volume- als auch low-volume-mHSPC-Patienten, festgestellt. Die Sicherheitsanalyse bestätigte das Verträglichkeitsprofil von Darolutamid, das bereits in ARAMIS und ARASENS beobachtet wurde. Darolutamid plus ADT (ohne Docetaxel) bietet nun mHSPC-Patienten eine zusätzliche Behandlungsoption. *mk* ◀

Quelle: Bayer-Symposium „Expedition in den Dschungel der mHSPC-Therapien“ anlässlich des 76. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. am 26.09.24 in Leipzig.

Referenzen:

- Leitlinienprogramm Onkologie, Version 7.0, Mai 2024. S3-Leitlinie Prostatakarzinom.
- Smith MR, et al. 2022. NEJM. 386(12):1132-1142.
- Fizazi K, et al. 2019. NEJM 380(13): 1235-1246.
- Fizazi K, et al. 2020. J Clin Oncol. 38(Suppl 15): 5514.
- Saad F, et al. 2022. J Clin Oncol. 40(Suppl 16): Abstract 5078.
- Saad F, et al. 2023. Ann Oncol. 34(Suppl 2): S964.
- Saad F, et al. 2024. JCO 2024; <https://doi.org/10.1200/JCO-24-01798>.

Metastasiertes Prostatakarzinom (mCRPC)

Tumorboard: Von Dia- bis zur Thera-gnostik, hier ist alles möglich

Der Nuklearmediziner Prof. Alexander Drzezza, Köln, erklärte, dass man zur Diagnostik eine γ -Strahlung mit hoher Reichweite und geringer Aktivität (185 MBq) einsetzen kann, während zur Therapie exakt das gleiche Bindungsmolekül mit einem anderen Strahler verwendet werden kann, z.B. ^{177}Lu , einem β -Strahler mit geringer Reichweite und hohen Aktivitäten (7,4 GBq). Letztere Behandlung soll den Tumor zerstören.

Das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) ist auf Prostata-Tumorzellen überexprimiert und damit ein ideales Zielobjekt für die diagnostische Bildgebung und auch Therapie (Theragnostik) des Prostatakarzinoms. Als Heilversuch ist die (^{177}Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan-Behandlung an der Uniklinik Köln seit 2014 etabliert. Das Medikament Pluvicto® wurde in 12/2022 zugelassen und ist von Novartis erhältlich, erklärte Drzezza.

In der Vision-Studie zeigte sich für das progrediente PSMA-positive, metastasierte, kastrationsresistente Prostatakarzinom (mCRPC), nach Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie ein Gesamtüberleben (OS) mit Pluvicto® von 15,3 Monaten vs. 11,3 Monaten unter der Standardbehandlung und ein medianes progressionsfreies Überleben (mPFS) von 8,7 Monaten versus 3,4 Monate mit der Standardbehandlung. Die Nebenwirkungsrate lag bei 52,7% vs. 38,0% (Standardbehandlung, inklusive bestmögliche unterstützende Behandlung), ergänzte Dr. med. Stefanie Zschäbitz, Heidelberg.

Der Fall regt zur Diskussion an

PD Dr. med. Nils Kröger, Magdeburg, präsentierte den Fall eines 69-Jährigen mit der Erstdiagnose Prostatakarzinom in 01/2022. Neun von zehn Stanzungen waren positiv, der Gleason-Score betrug 4+3=7b, max. Tumoranteil 70%, PSA initial 48,8 ng/ml und ECOG-PS war 2. Der Patient litt noch an einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus, art. Hypertonie und erhielt Xarelto® zur Therapie des chronischen Vorhofflimmerns. Zum Zeitpunkt der Diagnosestel-

lung hatte er bereits eine generelle Skelettmetastasierung. Lymphknotenmetastasen wurden nicht beschrieben. Es lag also eine hohe Tumorlast vor.

Kröger fand, dass die konventionelle Bildgebung ausreicht. Es wurde demnach auf ein PSMA PET/CT verzichtet. Zunächst wurde eine Kyphoplastie von den Neurochirurgen durchgeführt, um den LWK 1 zu stabilisieren, und außerdem eine palliative Radiatio der LWS umgesetzt.

Wie behandelt man nun?

Bei Chemotherapie-fähigen Patienten kommt eine Tripletherapie (Darolutamid + Docetaxel + ADT) in Frage, sagte Kröger. In diesem Fall erhielt der Patient eine ADT + NHT (GnRH-Analagon + Enzalutamid). „Nach fünf Monaten lag der PSA-Nadir bei 0,362 ng/ml“, schilderte Kröger, der vor Beginn der NHT die Gewährleistung hatte, dass es sich um ein hormonsensitives Prostatakarzinom handelte (08/2022).

Als der PSA-Wert wieder zu steigen begann, wurde ein NGS (Next Generation Sequencing) durchgeführt. Im Tumorgewebe konnte keine HRR oder BRCA-Mutationen nachgewiesen werden und ein PARP-Inhibitor war nicht angesagt. Zwischen 02-05/2023 erhielt der Patient dann Docetaxel mit nur mäßigem Erfolg.

Daher wurde in 7/2023 dann eine Radioligandentherapie mit Pluvicto® eingeleitet bzw. vorher eine PSMA PET/CT gemacht, das weiterhin eine generalisierte ossäre Metastasierung und keine Lymphknotenmetastasen zeigte. Der PSA-Wert betrug 72,1 ng/ml. „Der Patient sprach nach zwei Zyklen Radioligandentherapie fantastisch an und es zeigte sich ein über 90%iger Abfall des PSA-Werts auf nun 3,56 ng/ml“, so Kröger. Nach 4 Zyklen lag der PSA-Wert bei 1,08 ng/ml.

Leider wurde der Patient nach sechs Zyklen wieder progredient und der PSA-Wert lag bei 2,8 ng/ml. Daraufhin wurde die Therapie abgebrochen. Danach erhielt er seit 06/2024 Cabazitaxel, was er aufgrund von Thrombo- und Leukopenien zwar nicht gut verträgt, aber bis heute durchzieht. „Der Patient ist leidlich stabil“, schloss Kröger.

Hier kommt die Gretchenfrage

Ist der Patient Docetaxel-refraktär, soll er nun Cabazitaxel oder Pluvicto® erhalten – scheint die „Gretchenfrage“ zu sein, denn im Vergleich beider Therapien beim mCRPC zeigte Pluvicto® (n=99) im TheraP Trial gegenüber Cabazitaxel (n=101) zwar eine deutliche Verlängerung des PFS bei besserer Lebensqualität, was sich aber leider nicht ins OS übersetzt.

Drzezza ergänzte, dass er im Alltag erlebe, dass von Patientenseite intensiv die nebenwirkungsärmere Radioligandentherapie gefordert werde, weil man aufgrund der Erfahrung mit der ersten Chemo diese nicht zum zweiten Mal möchte. „Ich denke, ein Mode-of-Action-Wechsel macht Sinn, man kann zwar diskutieren, wenn Patienten initial auf eine taxanhaltige Chemo sehr gut angesprochen haben, aber wir wissen schon, dass eine Taxan-Re-Exposition mit Nebenwirkungen einhergeht und insofern sollten die Patienten in die Entscheidung involviert sein“, meinte Zschäbitz. Kröger kommentierte, dass Patienten heutzutage sehr belest sind, und es deshalb „hip“ ist, diese „innere Bestrahlung“ wie sie es immer nennen, vom Arzt zu fordern und diese auch zeitlich eher wünschen. Auch die Rechallenge von Pluvicto® mache durchaus Sinn, wenn die Zyklen gut vertragen werden, seien keine Grenzen gesetzt, nur, es muss mit den Krankenkassen wegen der Erstattung Rücksprache gehalten werden (Einzelfallgenehmigung einholen).

Letztlich kann man bei Versagen der (^{177}Lu) Lutetiumvipivotidtraxetan-Behandlung als α -Strahler dann die noch nicht zugelassene Actinium-Therapie (wird an einigen Zentren schon durchgeführt) anwenden, die aber extrem ausgeprägt mit Nebenwirkungen (Speichel- und Tränendrüsen) behaftet ist, und die die Lebensqualität stark beeinträchtigen kann, schloss Drzezza. ◀

Bericht: Dr. med. Nana Mosler, Leipzig

Quelle: Symposium „Tumorboard metastasiertes Prostatakarzinom: Mögliche Therapiesequenzen und Stellenwert der PSMA PET/CT Bildgebung“ anlässlich des 76. DGU-Kongresses am 26.09.24 in Leipzig. Veranstalter: Novartis Pharma AG

Erektile Dysfunktion

Mehr Spontaneität beim Sex durch erste Sildenafil-Suspension Hezkue®

Hezkue® ist die erste und einzige orale Sildenafil-Suspension. Sie bietet eine neue Behandlungsoption für erektile Dysfunktion (ED) [1]. Im Gegensatz zur herkömmlichen PDE5-Hemmern in Tablettenform wird Hezkue® bereits nach nur fünf Minuten* absorbiert und ermöglicht so spontanen Sex [1,2].

Einfache Anwendung, schnelle Absorption

Hezkue® wird aus einem kleinen, leicht mitzuführenden Dispenser als orales Spray mit Pfefferminzgeschmack verabreicht [1]. Die Wirkung bei Sildenafil-Tabletten tritt meist erst nach über einer Stunde ein [3]. Die Sildenafil-Suspension hingegen ermöglicht eine größere Spontaneität beim Sex, da der Wirkstoff schneller in die Blutbahn* gelangt [2]. Ebenfalls vorteilhaft sind die einfache Anwendung, für die kein Wasser notwendig ist, und die Möglichkeit, die Dosierung an die individuellen Bedürfnisse anzupassen [1]. Jeder Pumpstoß enthält 12,5 mg Sildenafil [1]. Eine deutlich verbesserte Darreichung, sodass die Patienten die Dosierungsempfehlungen des Arztes befolgen können, was zu einer genaueren Einnahme des Medikaments führen kann.

Pharmakokinetische Vergleichsstudie: Suspension vs. Tabletten

Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit und Verträglichkeit der Sildenafil-Suspension und der Tablettenformulierung wurden in einer offenen, monozentrischen zweiseitigen Cross-over-Studie verglichen [2]. 56 gesunde Männer erhielten hierzu entweder 100 mg der neuen Formulierung (= 8 Pumpstöße Hezkue®) oder eine 100-mg-Tablette Sildenafil (Viagra® [3]), was nach einer Auswaschphase umgekehrt wiederholt wurde. Es zeigte sich, dass das Sildenafil aus der Suspension

signifikant schneller absorbiert wurde als aus der Tablette und bereits 5 Minuten nach der Verabreichung im Plasma nachweisbar war [2], *. Die Absorptionsrate bei der Suspension war dabei innerhalb der ersten 20 Minuten doppelt so hoch wie die der Sildenafil-Tabletten [4], **, während die Bioverfügbarkeit innerhalb dieses Zeitraums sogar dreimal höher war [2], ***. Insgesamt zeigten sich keine klinisch bedeutsamen Unterschiede zwischen den Sicherheitsprofilen beider Applikationsformen [1,2].

Mehr zu Hezkue® unter www.hezkue.de

* Die Daten basieren auf der mittleren Plasmakonzentration nach Anwendung von 8 Pumpstößen von Hezkue® (100 mg Sildenafil) verglichen mit Viagra®-Tabletten (100 mg Sildenafil). Die erste Absorption von Hezkue® (100 mg Sildenafil) wurde

innerhalb von 5 Minuten nach der Verabreichung beobachtet (0,615 ng/ml), während Viagra® 100-mg-Tabletten zu diesem Zeitpunkt keine Absorption zeigten [2].

** Im Vergleich zu Viagra®-Tabletten (100 mg Sildenafil) bis Minute 20. Die Absorptionsrate (C_{max}/T_{max}) von Hezkue® (8 Pumpstöße, entsprechend 100 mg Sildenafil) war doppelt so hoch wie die von Viagra®-Tabletten (100 mg Sildenafil) (16,00 vs. 7,83, $p < 0,01$) [4].

*** Im Vergleich zu Viagra®-Tabletten (100 mg Sildenafil) bis Minute 20. Die AUC-Ratio für Hezkue® (8 Pumpstöße, entsprechend 100 mg Sildenafil) war 3x höher als für Viagra®-Tabletten (100 mg Sildenafil) (646,92 vs. 199,21, $p < 0,01$) [4].

Quellen:

- [1] Fachinformation Hezkue®, aktueller Stand.
- [2] Kaplan SA, et al. 2024. Int J Sci Res. 13:759-764.
- [3] Fachinformation Viagra®, aktueller Stand.
- [4] Aspargo Labs, data on file.

Mit freundlicher Unterstützung der Aspargo Labs, New York, USA

Interview mit Prof. Dr. Hartmut Porst, Direktor des European Institute for Sexual Health, Hamburg

Was könnte bei der Behandlung mit PDE5-Hemmern noch verbessert werden?

Prof. Porst: Studien haben gezeigt, dass ca. 50% der ED-Patienten die Einnahme von PDE5-Hemmern abbrechen. Somit besteht ein erheblicher Verbesserungsbedarf, was die Zuverlässigkeit der Wirkung und auch den Wunsch nach flexibler Dosierung sowie schneller Absorption betrifft. Wichtig ist auch, welchen Stellenwert die Spontaneität beim Sex hat. Dies spielt eine große, nicht zu unterschätzende Rolle.

Welche Vorteile sehen Sie in der neuen Sildenafil-Suspension?

Prof. Porst: Aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften der Suspension mit einer statistisch signifikanten und klinisch bedeutsam schnelleren Absorptionsrate gegenüber der Sildenafil-Tablette, liegt der entscheidende Vorteil auf der Hand: Da bereits wenige Minuten nach der Anwendung eine Absorption des Wirkstoffs gewährleistet ist, erfüllt diese Formulierung erstmals den von vielen mit einer ED kon-

frontierten Männern geäußerten Wunsch nach einem wirkungsvollen PDE5-Hemmer, der Sex ohne vorherige Planung ermöglicht.

Welche Patienten profitieren besonders?

Prof. Porst: Die neue Sildenafil-Suspension wird für alle Patienten erste Wahl sein, für die spontaner Sex wichtig ist. Dies gilt insbesondere für männliche Singles mit psychogener stressbedingter ED, die spontanen Sex mit einer neuen Bekanntschaft als selbstverständlich ansehen. Aber auch alle mit einer ED lebenden Paare werden die mit der jetzt verfügbaren Sildenafil-Suspension zurückgewonnene Spontaneität sehr zu schätzen wissen.

Fazit von Prof. Porst

Der entscheidende Vorteil seien die pharmakokinetischen Eigenschaften mit einer statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen schnelleren Absorptionsrate im Vergleich zur konventionellen Sildenafil-Tablette. Dies ermögliche spontanen Sex.

Metastasiertes Urothelkarzinom Paradigmenwechsel mit Pembrolizumab plus Enfortumab Vedotin

Mit den Ergebnissen der KEY-NOTE-A39 wurde die Überlegenheit der Kombination Pembrolizumab plus Enfortumab Vedotin (EV+P) gegenüber einer platinhaltigen Standardchemotherapie gezeigt. In die randomisierte, offene Phase-III-Studie waren 886 therapie-naive Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten Urothelkarzinom eingeschlossen. Beide dualen primären Endpunkte wurden erreicht: Das Risiko für einen Krankheitsprogress oder Tod wurde um 55% reduziert (HR, 0,45; $p < 0,0001$), das Risiko zu Versterben um 53% (HR, 0,47; $p < 0,0001$). Im Median betrug das progressionsfreie Überleben (PFS) 12,5 versus 6,3 Monate und das Gesamtüberleben (OS) 31,5 versus 16,1 Monate. Der Vorteil durch die chemotherapiefreie Kombination gegenüber der Chemotherapie wurde in Subgruppenanalysen für alle prä-spezifizierten Patientenkohorten bestätigt. Beispielhaft hob Prof. Dr. Jürgen E. Gschwend, München, die Cisplatin-

eignete Population hervor, die mit Cisplatin plus Gemcitabin median 18,4 Monate und mit EV+P median 31,5 Monate überlebte (HR, 0,53). Die 12- und 18-Monats-OS-Raten lagen bei 81,4% vs. 68,0% bzw. 70,4% vs. 50,7%. Patienten, die für eine Cisplatin-Therapie nicht geeignet waren, profitierten mit einer Hazard Ratio von 0,43. Der Median betrug in dieser Patientensubgruppe 12,7 Monate im Chemotherapiearm und war im EV+P-Arm noch nicht erreicht. Die 12- und 18-Monats-OS-Raten lagen bei 74,1% vs. 54,3% bzw. 68,4% vs. 38,2%. Die Studienergebnisse führten zu einer starken Empfehlung von EV+P für die Erstlinientherapie des muskelinvasiven und metastasierten Harnblasenkarzinoms in den EAU-Leitlinien.

Prof. Dr. Margitta Retz, München, ging auf die praktische Anwendung der chemotherapiefreien Kombination und dabei insbesondere auf spezifische Nebenwirkungen ein. Die häufigsten Gründe für ein Absetzen von Enfortumab Vedotin bzw. Pembrolizumab waren periphere Neuro-

pathie und Hautreaktionen einerseits und Hautreaktionen und Pneumonitis/ILD andererseits. Da Hauttoxizitäten von beiden Kombinationspartnern verursacht werden können, sollte auf das Erscheinungsbild und den Zeitpunkt des Auftretens geachtet werden, so Retz. Typisch für Enfortumab Vedotin sind intertriginöse, flexurale, akrale und trunkale Ausschläge, wo die Haut oft fragil, dünn und brüchig ist. Unter Pembrolizumab sind Ausschläge häufig makulopapulös und stark juckend. Unter EV treten die Hautausschläge in den ersten Behandlungszyklen oder später auf, unter Pembrolizumab häufig eher später. Bei Dosisreduktion verbessern sich die EV-induzierten Ausschläge in der Regel schnell, wogegen die Hautausschläge durch Pembrolizumab anhaltend sind oder sich trotz Absetzen beider Medikamente verschlimmern. ◀

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerbürg

Quelle: Pressekonferenz „Paradigmenwechsel in der Therapie des Urothelkarzinoms: Zulassung von Pembrolizumab + Enfortumab Vedotin beim nicht rezidivierbaren oder metastasierten Urothelkarzinom bei Erwachsenen“, am 10.09.2024. Veranstalter: MSD

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

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

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

andro.topics-Newsletter

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

Uro-Onkologie-Newsletter

informiert über neue Erkenntnisse und Therapien bei Prostatakarzinom, Nierenkrebs, Blasenkarzinom, Hodenkrebs.



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

info@urologen-infoportal.de

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

Metastasiertes Prostatakarzinom (mPCa)

Viele, neue Therapieoptionen: m(M)an(n) ist im „Schlaraffenland“

Im Stadium des hormonsensitiven metastasierten Prostatakarzinom (mHSPC) möchte man den häufigsten Tumor beim Mann so lange wie möglich stabil halten. „Militärischer Sprachgebrauch“ dazu: „Der erste Schuss muss sitzen!“ Hier liegt das 5-Jahres-Überleben bei ca. 91% und für die Prognose der Patienten ist die Auswahl einer möglichst wirksamen Therapiesequenz entscheidend. Doch trotz Triple-Therapie mit z.B. Darolutamid + Docetaxel + ADT oder anderer Optionen wie den new hormonal agents (Apalutamid, Enzalutamid oder Abirateron) wird der Mann irgendwann in das am weitesten fortgeschrittene Stadium der Kastrationsresistenz (mCRPC) „kippen“ und dann kommt es auch darauf an, welche Vortherapien er erhalten hat.

Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt in diesem Stadium nur noch bei 30%. Die BRCA1/2-Mutation verschlechtert die Prognose nochmals.

PARP(Poly-ADP-Ribose-Polymerase) Inhibitoren (PARPi) wie z.B. Olaparib legen den natürlichen DNA-Reparatur-Mechanismus der Tumorzelle auf Eis und zwingen sie so in die Apoptose und sind zwar für BRCA1/2-Mutierte gedacht, wirken aber auch bei den Nicht-Mutierten.

So verlängerte Olaparib (Lynparza®) das progressionsfreie Überleben (PFS) bei vorliegender BRCA1/2-Mutation im mCRPC von 14,4 auf 20,1 Monate. Kombiniert man es nun mit NHA (Abirateron, Enzalutamid, Apalutamid) wie Abirateron wird die BRCAness künstlich erzeugt, wenn die Mutation nicht vorliegt, und Olaparib kann seine Wirksamkeit voll entfalten.

So konnte die PROpel-Studie belegen, dass das mediane radiografische PFS unter Olaparib + Abirateron auf 24,8 Monate gesteigert wird, während mit Abirateron mono nur 16,6 Monate erzielt wurden. Das Gesamtüberleben (OS) bezifferte sich in der

Studie auf 42,1 vs. 34,7 Monate. „Also auch die nicht-mutierten scheinen einen Effekt zu haben, während der Effekt bei den BRCA1/2-mutierten ausgeprägter ist“, stellte Prof. Gencyay Hatiboglu, Heilbronn, klar.

Die Therapieoptionen für das mCRPC sind nach dem Mode of Action, dass man erneut NHA einsetzen kann oder man gibt eine Chemo (Cabazitaxel, Docetaxel) oder man setzt auf eine PARPi-Monotherapie mit Olaparib (wenn NHA-vortherapiert und BRCA1/2m) oder man gibt PARPi/NHA-Kombinationen (Olaparib/Abirateron, Niraparib/Abirateron, Talazoparib/Enzalutamid) oder man gibt nur nach NHA-Gabe und Chemo-Triplet-Therapie die 177LuPSMA-617-Radioliganden-therapie. ◀

Dr. med. Nana Mosler, Leipzig

*Presseworkshop „Therapie des mCRPC verstehen: Hands-on Workshop zur Erstlinientherapie“ anlässlich des 76. DGU-Kongresses in Leipzig am 27.09.24
Veranstalter: MSD Sharp & Dohme und Astra Zeneca GmbH*

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 Mediadaten vom 01.01.2023

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

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

Hinweis

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

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

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

ISSN: 2196-4874



NUBEQA®
(Darolutamid)

Von Anfang an

ALLES GEBEN

Die einzige **TRIPLE-THERAPIE** beim mHSPC¹ – ein neuer Standard²:

NUBEQA®

+

ADT

+

DOCETAXEL

1. Fachinformation NUBEQA®, Stand Mai 2024. 2. S3-Leitlinie Prostatakarzinom Version 7.0 – Mai 2024, AWMF-Registernummer: 043-022OL.

▼ **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/5.0, Mai 2024



© 2024 Bayer. All rights reserved.
BAYER, the Bayer Cross and NUBEQA are registered trademarks of Bayer.
PP-NUB-DE-0645-1 07/24