

urologen.info

Ausgabe 4 • September 2024 • 22. Jahrgang

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



Uro-Onkologie

Prostatakrebs
mit neuroendokriner
Differenzierung

Andrologie

Verminderung von oxida-
tivem Stress bei alternden
Männern unter Testosteron-
therapie

Urologie

Prostata-Mikrobiom
in malignem und
benignem Gewebe

Kraftvoller Kurswechsel beim Urothelkarzinom



BALVERSA® (Erdafitinib),
die **erste zielgerichtete Therapie** beim nicht resezierbaren oder metas-
tasierten Urothelkarzinom mit **FGFR3-Alterationen** nach anti-PD-(L)1-Therapie¹

**Signifikant verlängertes
Gesamtüberleben^{2,*}**

**4x so hohe
Ansprechrate^{2,†}**

**1x tägliche
orale Einnahme**

Frühzeitig auf FGFR3-Alterationen testen – gezielt gegensteuern!

*Medianes OS Erdafitinib vs. Chemotherapie (Docetaxel oder Vinflunin): 12,1 vs. 7,8 Monate (HR = 0,64; 95 %-KI: 0,47-0,88; p = 0,005); [†]Bestätigte Gesamtansprechrate (mind. 2 Messungen) 35,3 % vs. 8,5 % (BALVERSA® vs. Chemotherapie; Relativer Nutzen: 4,16; 95 %-KI: 2,27-7,64), unbestätigte Ansprechrate 45,6 % vs. 11,5 % (BALVERSA® vs. Chemotherapie; Relativer Nutzen: 3,94; 95 %-KI: 2,37-6,57; p < 0,001; sekundärer Endpunkt).

FGFR3: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 3; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; PD-(L)1: Programmierter Zelltod-Rezeptor(-Ligand)1.

1. Aktuelle BALVERSA® Fachinformation. 2. Loriot Y et al. N Engl J Med 2023; 389(21):1961-71.

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

BALVERSA® 3mg/-4mg/-5mg Filmtabletten. Wirkstoff: Erdafitinib. **Zusammensetzung:** 1 Filmtablette enthält 3mg, 4mg bzw. 5mg Erdafitinib. Sonst. Bestandt.: Tablkern: Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E572), Mannitol

(Ph.Eur.) (E421), Meglumin, mikrokrist. Cellulose (E460). Filmüberzug (Opadry amb II): Glycerolmonocaprylocaprat (Ph.Eur.) (Typ I), Poly(vinylalkohol), Natriumdodecylsulfat, Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(III)-oxid (E172) (nur 4 mg u. 5 mg Tabl.), Eisen(II,III)-oxid (E172) (nur 5 mg Tabl.). **Anw.geb.:** BALVERSA® als Monotherapie ist indiz. z. Bhdg. erwachs. Pat. m. nicht resezierbarem od. metastasiertem Urothelkarzinom (urothelial carcinoma, UC) u. bestimmten genetischen Veränderungen d. Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3 (fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3), d. zuvor mind. e. Therapielinie m. e. PD L1-Inhib. im nicht resezierbarem od. metastasierten Stadium erhalten haben. **Gegenanz.**: Überempfindl. gg. d. Wirkst. od. e. d. sonst. Bestandt.. **Nebenwirk.:** Hyperphosphat., Hyponatri., Appetit vermind., Dysgeusie, zentrale seröse Retinopathie, trock. Auge, Epistaxis, Diarrhoe, Stomatitis, Mundtrockenh., Obstipat., Übelk., Erb., Abdominalschm., Paronychie, Onycholyse, Onychomadesis, Nageldystrophie, Nagelerkr., Nagelverfärbung, palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndr., Alopezie, trock. Haut, Asthenie, Ermüdung, Anämie, Gewicht ernied., Kreatinin i. Blut erhöht, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Hyperparathyreoidismus, Hyperkalz., Hypophosphat., ulzerat. Keratitis, Keratitis, Konjunktivitis, Xerophthalmia, Blepharitis, Tränensekr. verstärkt, Nasenschleimhaut trock., Dyspepsie, Onychalgia, Onychoklasie, Nagelfurchung, Hautfissuren, Pruritus, Exfoliat. d. Haut, Xeroderma, Hyperkeratose, Hautläsion, Ekzem, Ausschl., akute Nierenschädigung, Nierenfunktionsbeeinträchtigt., Nierenversagen, hepatische Zytolyse, Leberfunkt. anom., Hyperbilirubin., vask. Kalzifikation, Nagelbettblutung, Nagelbeschw., Hautatrophie, Palmarerythem, Hauttox., trock. Schleimhaut. **Warnhinw.:** Arzneimittel. f. Kdr. unzugängl. aufbew. **Verschreibungspflichtig.** **Pharmazeut. Unternehmer:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgien. Örtl. Vertreter für Deutschland: Janssen-Cilag GmbH, Johnson & Johnson Platz 1, 41470 Neuss. **Stand d. Inform.:** 09/2024.

Jetzt mehr erfahren:



Janssen-Cilag GmbH

Johnson & Johnson

URO-ONKOLOGIE

- 112-113 **Immuntherapie**
PD-L1-Signale, die sich auf den Tumor selbst auswirken
- 114-121 **Urothelkarzinom**
Cabozantinib plus Pembrolizumab als Erstlinientherapie für nicht Cisplatin-geeignete Patienten
Erstlinien-Erhaltungstherapie mit Avelumab: Analyse nach Dauer der First-Line-Chemotherapie und Intervall vor der Erhaltungstherapie
Behandlung mit Pembrolizumab plus Favezelimab oder Vibostolimab bei BCG-refraktärem Hochrisiko nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs
Einfluss der Exposition mit Enfortumab-Vedotin auf das onkologische Ergebnis
Bedeutung von PD-L1 bei der Immuncheckpoint-Blockade
Verschlechterung onkologischer Ergebnisse bei verlängerter Zeit bis zur radikalen Zystektomie
Wiederaufnahme nach radikaler Zystektomie für Blasenkrebs
- 122-133 **Prostatakarzinom**
Prostatakrebs mit neuroendokriner Differenzierung
- Klassifizierung der Prostatakarzinome mit neuroendokriner Differenzierung
- Mechanismen der neuroendokrinen Differenzierung
- Therapievermittelter neuroendokriner Prostatakrebs (t-NEPC)
Brachytherapie: Hydrogel-Abstandhalter zur Verbesserung der Lebensqualität
Einfluss präoperativer LUTS auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie
Prospektive Beurteilung des Prostata-Mikrobioms in malignem und benignem Gewebe

MEDIZINRECHT

- 134-135 Patientenrechte: Formelle Aufklärungsaspekte – Teil II

ANDROLOGIE

- 136-138 Hämatokrit-Anstieg erhöht das Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse bei Männern, die mit einer Testosterontherapie beginnen
Alter, Spermengewinnung und testikuläre Histologie beim Klinefelter-Syndrom
Bei Männern mit Testosteronmangel und metabolischem Syndrom wird Insulinresistenz durch Testosterontherapie vermindert
Verminderung von oxidativem Stress bei alternden Männern unter Testosterontherapie

PHARMAFORUM / Meldungen / Berichte

- 139-143 Harnsteine: Versorgung und Rezidivprophylaxe verbessern
Vision-Studie: Mit Pluvicto® Verlängerung der Lebensqualität bei mCRPC-Patienten
Testosteron Besins® - ein neues Generikum zu Testosteronundecanoat (Nebido®)
Aktualisierte S3-Leitlinie Prostatakarzinom: Empfehlung für Triple-Therapie
Marktzulassung für die Kombination Enfortumab Vedotin mit Pembrolizumab bei metastasiertem Blasenkrebs
Impressum

PD-L1-Signale, die sich auf den Tumor selbst auswirken

Gegen den programmed cell death Rezeptor 1 (PD-1) oder seinen Ligand PD-L1 gerichtete Immuntherapien haben bei einer Reihe von Tumoren beeindruckende klinische Ergebnisse erzielt. Doch Tumore bedienen sich vielfach der Immunecheckpoints, um sich der Erkennung durch das Immunsystem zu entziehen. Allerdings findet die Immunevasion nicht nur durch protumöröse Immunbeeinflussung auf der PD1/PDL1-Achse statt. Denn um sich der Angriffe durch das Immunsystem zu erwehren, steht Tumoren ein weiteres Repertoire unterschiedlicher Immunecheckpoint-Pathways zur Verfügung, mit denen sie immunsuppressive Funktionen aktivieren. Offenbar spielen dabei auch regulatorische Mechanismen eine Rolle, bei denen PD-L1 in Tumorzellen als Effektormolekül intrinsische Signale übermittelt.

• Die Aktivität nukleärer PD-L1 kann Hinweise darauf geben, warum einige Patienten nicht zufriedenstellend auf die Behandlung mit PD-1-Antikörpern reagieren.

Interaktionen zwischen PD-1 und PD-L1 bildeten bislang einen Schwerpunkt des Zielspektrums der Immunecheckpoint-Inhibition. Darüber hinaus zeigte es sich, dass der PD-L1 eine umfangreiche intrazelluläre und extrazelluläre Verbreitung aufweist. In Tumorzellen wird der Ligand in unterschiedlicher Form Exprimiert. Entsprechend ihrer Lokalisation werden zytoplasmatische PD-L1 (cPD-L1), Membran-PD-L1 (mPD-L1), nukleäre PD-L1 (nPD-L1), sezernierte PD-L1 (sPD-L1) und ex-

trazelluläre vesikuläre PD-L1 (EV PD-L1) unterschieden.

Aus den Ergebnissen verschiedener Studien lässt sich für PD-L1 neben seiner Rolle als Förderer der Tumorzellevasion aus der Immunüberwachung, eine Funktion von PD-L1 als ein wesentliches Effektormolekül ableiten. Dabei überträgt der Ligand intrinsische Signale in Tumorzellen übertragen, um ihre Apoptose oder die Tumorprogression in einer immununabhängigen Weise zu ermöglichen.

Die bei diversen Krebsentitäten gemachte Entdeckung, dass die Expression des nPD-L1 in zirkulierenden Tumorzellen erhöht ist, lässt darauf schließen, dass die nukleäre Lokalisation von PD-L1 im Zusammenhang mit der Progression und Metastasierung steht.

Ferner werden Tumorzellen durch nukleäre PD-L1 auch dazu veranlasst, andere Immunecheckpoint-Moleküle wie PD-L2 und VISTA zu exprimieren, die auf diese Weise die Antitumorreaktionen auf die PD-1-Blockade verstärken. Da diese Moleküle nicht zum Zielspektrum der PD-1/PD-L1-Blockade gehören, können sie zur erworbenen Resistenz gegenüber einer Immuntherapie beitragen.

Im Blasenkrebs, kann PD-L1 auch intrinsische Krebszellsignale in einer von PD-1 unabhängigen Weise aktivieren und die Krebszellproliferation und das Krebszellüberleben durch Aktivierung von mTOR und Inhibition der Autophagie erhöhen. Daher können die nicht-immunabhängigen Funktionen der nukleären PD-L1, wie die Mitwirkung an proinflammatorischen Signalwegen des Tumors und der Reprogrammierung der Expression von Genen in Verbindung mit dem Immunansprechen, auch für die Immuntherapie bedeutsam sein (Abb.). Das liefert zugleich einige Hinweise darauf, warum einige Patienten nicht entsprechend auf die Behandlung mit PD-1-Antikörpern reagieren. Solch atypische lokale Immunecheckpoint-Proteine können auch als neue Ziele für die Krebstherapie dienen. **Red. ◀**

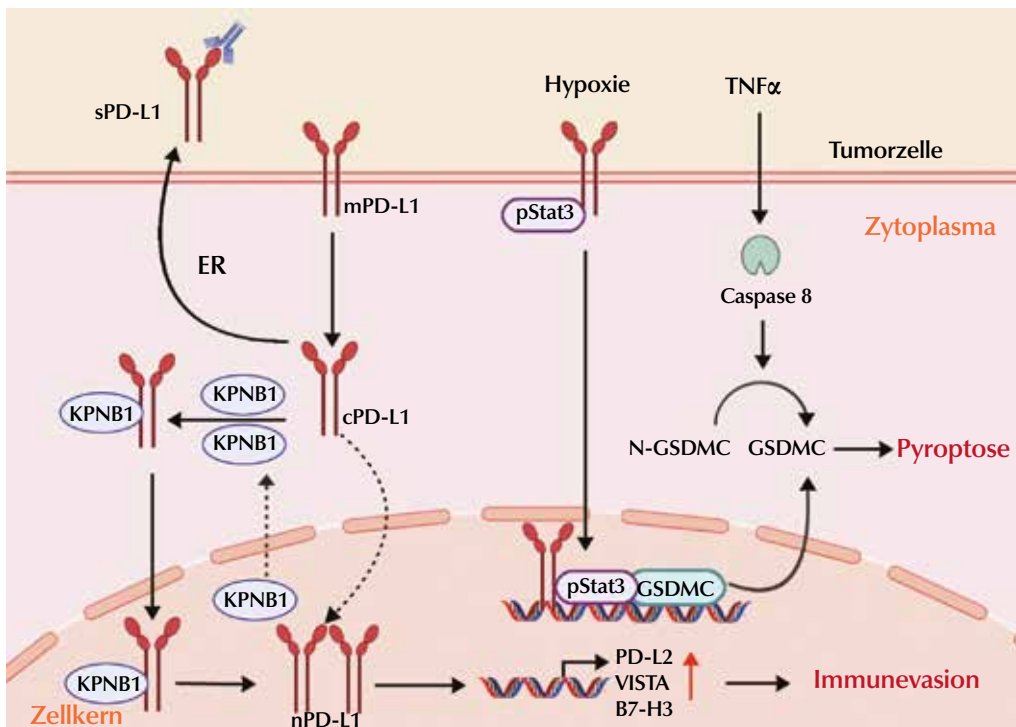


Abb.: Effekte nukleärer PD-L1 auf den Tumor. Indem PD-L1 den Tumorzellen hilft, sich der Immunüberwachung zu entziehen, ermöglicht es die Tumorprogression auf immununabhängige Weise. Der in Tumorzellen reichlich exprimierte PD-L1 gelangt in den Zellkern indem es an das nukleäre Eintrittsprotein KPNB1 (Importin-Untereinheit Beta-1) bindet. Nukleärer PD-L1 löst die Hochregulierung von Immunecheckpoint-Genen wie *PD-L2* und *VISTA*, wodurch die Antitumorreaktion der PD-1-Inhibition verstärkt wird. Unter hypoxischen Bedingungen, kann die Behandlung mit TNFα und CHX die nukleäre Translokierung von PD-L1 unterstützen, der dann mit p-Stat3 interagiert. Danach kombiniert p-Stat3 mit der Gasdermin C (*GSDMC*)-Promotorregion. Das bewirkt die Hochregulierung der *GSDMC*-Genexpression. *GSDMC* wird gespalten und durch Caspase-8 aktiviert. Es folgt Pyroptose (durch den N-terminalen *GSDMC*-Anteil begünstigt) in Zellen und Nekrose in den hypoxischen Bereichen des Tumors.

Lin X, Kang K, Chen P, et al. 2024. Regulatory mechanisms of PD-1/PD-L1 in cancers. *Mol Cancer* 23:108.



NUBEQA®
(Darolutamid)

S3-Leitlinie:
STARKE Empfehlung
für die
Triple-Therapie!⁴

SEINE ERKRANKUNG. IHRE ENTSCHEIDUNG.

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

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

1. Fachinformation NUBEQA®, Stand Mai 2024. 2. Fizazi K, et al. N Engl J Med. 2020;383(11):1040–1049. 3. Smith MR, et al. N Engl J Med 2022;386(12):1132–1142. 4. 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-0628-1 06/24

Metastasiertes Urothelkarzinom (mUC)

Cabozantinib plus Pembrolizumab als Erstlinientherapie für nicht Cisplatin-geeignete Patienten

Pembrolizumab (Pembro) ist für die Erstlinienbehandlung für Patienten mit mUC zugelassen, die nicht für Platin geeignet sind. Allerdings ist die Progressionsrate mit einer Pembro-Monotherapie unbefriedigend hoch. Cabozantinib (Cabo) ist ein multipler Rezeptor-Tyrosinkinaseinhibitor, der gegen die mesenchymal-epitheliale Transition (MET) und den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptor (VEGFR) gerichtet ist. Es ist für mehrere andere Krebskrankheiten als Monotherapie oder in Kombination mit PD-1-Inhibition zugelassen. Es wurde davon ausgegangen, dass die Kombination von Pembro und Cabo bei Patienten mit behandlungsnaivem mUC wohl sicher und effektiv sein würde.

• In der neuen Phase-II-Studie zu Pembrolizumab + Cabozantinib als Erstlinientherapie beim mUC ergaben sich eine vielversprechende Effektivität und ein beherrschbares Toxizitätsprofil; auch bei Patienten, die für Cisplatin nicht infrage kommen.

In der einarmigen Open-Label-Multicenterstudie der Phase II wurden Verträglichkeit und Effektivität der Behandlung mit Pembro (200 mg alle 3 Wochen) und Cabo (40 mg täglich) in der Erstlinie für Patienten mit mUC bemessen. Hauptsächliche Einschlusskriterien waren ein histologisch nachgewiesenes lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes UC, ECOG-PS 0-2, Cisplatin-ungeeignet (auch Weigerung des Patienten), behandlungsnaiv und keine vorausgegangene PD-1/L1-Therapie. Primärer Endpunkt war die objektive Ansprechrates (ORR). Hauptsächliche sekundäre Endpunkte umfassten das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS). Es wurde angenommen, dass die Kombinationstherapie die ORR auf >32% verbessern würde. Mit 35 bewertbaren Patienten, müsste sich die untere Grenze des 95% Konfidenzintervalls auf allenfalls 26% des festgestellten Anteils erstrecken. Mit

≥17 objektiven Respondern, schließt das Konfidenzintervall 32% aus.

Therapieansprechen

Ein objektives Ansprechen wurde bei 16 Patienten (46%) festgestellt. In 4 Fällen (14%) lag ein Komplettansprechen vor. Weitere 9 Patienten hatten eine stabile Krankheit, für eine klinische Benefitrate von 71,4%. Bei der radiographischen Bewertung wurde bei 80% der Patienten der Nachweis einer Tumorschrumpfung registriert (Abb. 1).

Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 2,7 Monate. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 14,7 Monate. Bei 8 Patienten lag beim letzten klinischen Follow-up der Nachweis eines fortgesetzten klinischen Ansprechens vor.

Die 17 Responder zum Ausschluss der unteren Grenze des 95% KI ORR=32% wurden nicht erreicht.

Überlebensergebnisse

Das mediane Follow-up der Studie betrug 14,3 Monate. In diesem Studienverlauf wurde ein median progressionsfreies Überleben von 7,6 Monaten (95% KI 4,2–11,2) und das Gesamtüberleben von 17,1 Monaten erreicht (Abb. 2).

Sicherheit

Bei 92% der Patienten kam zumindest ein behandlungsbezogenes unerwünschtes Ereignis (bbuE) vor. Sie waren in 50% der Fälle vom Grad ≥3. Bei zwei Grad-4-bbuE im Zusammenhang mit Cabozantinib kam es zu gastrointestinaler Blutung und zur Kolonperforation. Bei 83% der Patienten kam es zu immunbezogenen Ereignissen. Red. ◀

Jain RK, Swami U, Bilen MA, et al. 2024. Cabozantinib plus pembrolizumab as first-line therapy for cisplatin-ineligible advanced urothelial carcinoma (PemCab). J Clin Oncol 42 (4_suppl):539.

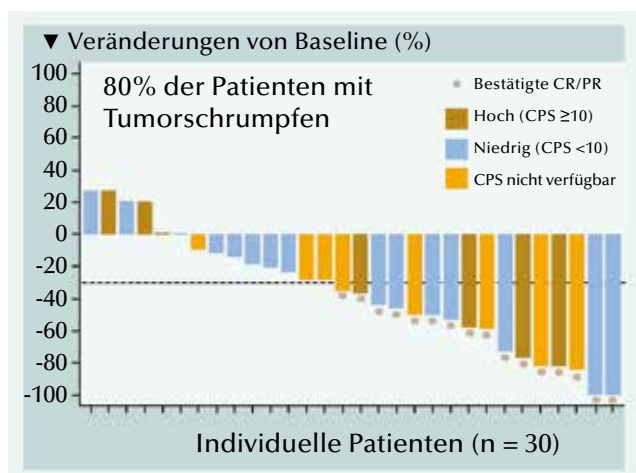


Abb. 1: Insgesamtes Therapieansprechen und beste Veränderung gegenüber Baseline. CPS = kombinierter positiver Score (d.h. PD-L1-Expression auf Tumorzellen oder tumorinfiltrierenden Immunzellen).

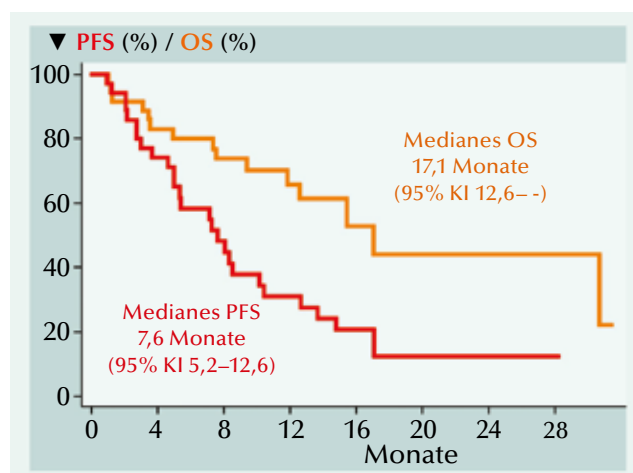


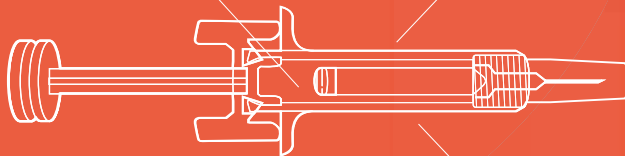
Abb. 2: Überlebensergebnisse für progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS). Das mediane Follow-up für PFS und OS betrug 14,3 Monate.

NEU
Zu Hause
anwendbar*¹

XGEVA® JETZT NEU ALS FERTIGSPRITZE¹

EINFACHE KONTROLLE
DURCH MEDIKATIONSFENSTER

SCHNELLCHECK
ETIKETT MIT DOSIERUNGSMITTELMANGELANGEN
UND VERFALLDATUM



BEQUEME ANWENDUNG
DURCH FINGERGRIFFE

PRAKTISCHE HANDHABUNG
MIT AUTOMATISCHEM NADELSCHUTZ



Einmal alle 4 Wochen 120 mg subkutan**²

- Einfachere Anwendung durch geringeres Injektionsvolumen***²
- 28 Tage mittlere Halbwertszeit²



XGEVA®: Dosierung unabhängig von der Nierenfunktion²

- XGEVA® ist ein monoklonaler Antikörper und wird nicht über die Niere ausgeschieden.

* Selbstinjektion ist nach Einweisung durch den Arzt/die Ärztin/eine medizinische Fachkraft zu Hause möglich. ** Für Patient:innen mit Riesenzelltumoren des Knochens gilt: zusätzliche Dosen von 120 mg an den Tagen 8 und 15 des ersten Behandlungsmonats.² *** Im Vergleich zur Anwendung von XGEVA® aus einer Durchstechflasche: kein Aufziehen aus der Durchstechflasche erforderlich. Die XGEVA®-Fertigspritze enthält die gleiche Menge Denosumab (120 mg) in einem geringeren Injektionsvolumen (1,0 ml Lösung gegenüber 1,7 ml in der Durchstechflasche).

1. XGEVA®-Fertigspritze Gebrauchsinformation. 2. XGEVA® Fachinformation.

Kurzinformation: XGEVA® 120 mg Injektionslösung in einer Durchstechflasche; XGEVA® 120 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. **Wirkstoff:** Denosumab. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: Jede Durchstechflasche enthält 120 mg Denosumab in 1,7 ml Lösung (70 mg/ml). Jede Fertigspritze enthält 120 mg Denosumab in 1,0 ml Lösung (120 mg/ml). Denosumab ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Säugetierzelllinie (Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters) hergestellt wird. Sonstige Bestandteile: Durchstechflasche: Essigsäure 99 %, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Sorbitol (E 420), Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. Jeweils 1,7 ml der Lösung enthalten 78 mg Sorbitol (E 420). Fertigspritze: Essigsäure 99 %, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Sorbitol (E 420), L-Phenylalanin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. Jeweils 1,0 ml der Lösung enthalten 37 mg Sorbitol (E 420) und 6,1 mg L-Phenylalanin. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 120-mg-Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. **Anwendungsgebiete:** Prävention skelettbezogener Komplikationen (pathologische Fraktur, Bestrahlung des Knochens, Rückenmarkskompression oder operative Eingriffe am Knochen) bei Erwachsenen mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen und Knochenbefall. Behandlung von Erwachsenen und skelettal ausgereiften Jugendlichen mit Riesenzelltumoren des Knochens, die nicht resezierbar sind oder bei denen eine operative Resektion wahrscheinlich zu einer schweren Morbidität führt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; schwere, unbehandelte Hypokalzämie; nicht verheilte Läsionen aus Zahnoperationen oder Operationen im Mundbereich. **Nebenwirkungen:** *Sehr häufig:* Hypokalzämie, Dyspnoe, Diarrhö, muskuloskelettale Schmerzen; *Häufig:* neues primäres Malignom, Hypophosphatämie, Zahnextraction, Hyperhidrose, Kieferosteonekrose; *Gelegentlich:* Hyperkalzämie nach Behandlungsende bei Patienten mit Riesenzelltumoren des Knochens, lichenoides Arzneimittellexantheme, atypische Femurfraktur; *Selten:* Arzneimittelüberempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion; *Nicht bekannt:* Osteonekrose des äußeren Gehörgangs. **Weitere Angaben:** s. Fach- und Gebrauchsinformation. **Verreibungspflichtig.** Stand der Information: Januar 2024. Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda, Niederlande (örtlicher Vertreter Deutschland: Amgen GmbH, 80992 München).

XGEVA®
(Denosumab)

**LÄNGER AKTIV
IM LEBEN**

Fortgeschrittenes Urothelkarzinom

Avelumab-Erstlinien-Erhaltungstherapie: Analyse nach Dauer der Erstlinien-Chemotherapie und Intervall vor der Erhaltungstherapie

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom (UC) ohne Progression nach platinbasierter Erstlinien-Chemotherapie wurden in der Phase-3-Studie JAVELIN Bladder 100 das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) mit Avelumab als Erstlinien-Erhaltungstherapie + bestmögliche unterstützende Behandlung (BSC; best supportive care) versus BSC alleine verlängert. Aktuell wurden Post-hoc-Analysen von Subgruppen nach der Dauer der Erstlinien-Chemotherapie und dem Intervall vor der Erhaltungstherapie berichtet.

• Die Post-hoc-Analysen des OS und des PFS in Subgruppen nach der Dauer der Erstlinien-Chemotherapie und dem Intervall vor der Erhaltungstherapie stimmten allgemein mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation überein.

• Die Befunde zur Sicherheit waren denen im Gesamtkollektiv vergleichbar.

Patienten mit fortgeschrittenem UC ohne Progression nach 4–6 Zyklen platinbasierter Chemotherapie und ein 4–10-Wochen Intervall nach der Chemotherapie wurden zu Avelumab + BSC (n=700) oder BSC alleine (Kontrollarm; n=350) randomisiert. Subgruppen wurden nach der Dauer (Quartile [Q]) und Anzahl von Chemotherapiezyklen und dem Intervall zwischen Chemotherapie und Erhaltung festgelegt. Das mediane Follow-up betrug in beiden Armen >19 Monate (Mo). Als

primärer Endpunkt galt das OS mit PFS und Sicherheit als weiteren Bewertungsschwerpunkten.

Anzahl Chemotherapiezyklen

In der Subgruppe mit 4 Zyklen (n=251) betrug das mediane OS im Avelumab-Arm 19,9 Mo und im Kontrollarm 13,7 Mo (HR, 0,69; **Abb. A**). Beim medianen PFS waren es 3,8 bzw. 2,0 Mo (HR, 0,59). In der 5-Zyklen-Subgruppe (n=113) erreichte das mediane OS 19,9 bzw. 17,8 Mo (HR, 0,98) und das mediane PFS 2,4 bzw. 2,1 Mo (HR, 0,77). Mit 6 Zyklen (n=298) betrugen das mediane OS 24,0 bzw. 14,0 Mo

(HR, 0,66) und das mediane PFS 3,7 bzw. 1,9 Mo (HR, 0,60).

Intervallzeit

In der 4 bis <6-Wochen (Wo)-Subgruppe (n=301) betrug das mediane OS 19,9 Mo im Avelumab-Arm und 13,5 Mo im Kontrollarm (HR, 0,75; **Abb. B**) und das mediane PFS 3,7 bzw. 1,9 Mo (HR, 0,68). In der 6 bis <8-Wo-Subgruppe (n=189) betrug das mediane OS 26,1 bzw. 21,0 Mo (HR, 0,67) und das mediane PFS 3,7 bzw. 1,9 Mo (HR, 0,57). In der 8 bis <10-Wo-Subgruppe (n=208) hat das mediane OS mit 20,1 bzw. 14,1 Mo (HR, 0,69) und das mediane PFS mit 3,8 bzw. 3,4 Mo (HR, 0,62) erreicht.

Dauer der Chemotherapie

In der <Q1-Subgruppe (n=171) erreichte das mediane OS im Avelumab-Arm 18,9 Mo und im Kontrollarm 13,0 Mo (HR, 0,65; **Abb. C**); das mediane PFS betrug 3,5 bzw. 1,9 Mo (HR, 0,71). In der Q1–Q2-Subgruppe (n=145) kam das mediane OS auf 19,9 bzw. 15,5 Mo (HR, 0,79) und das mediane PFS auf 5,6 bzw. 1,9 Mo (HR, 0,57). In der Q2–Q3-Subgruppe (n=211), betrug das mediane OS 19,2 bzw. 14,3 Mo (HR, 0,74) und das mediane PFS 3,6 bzw. 1,9 Mo (HR, 0,68). In der >Q3-Subgruppe (n=171), waren es für das mediane OS 24,0 bzw. 17,9 Mo (HR, 0,63; **Abb. D**) und das mediane PFS 5,6 bzw. 3,5 Mo (HR, 0,55). *Red. ◀*

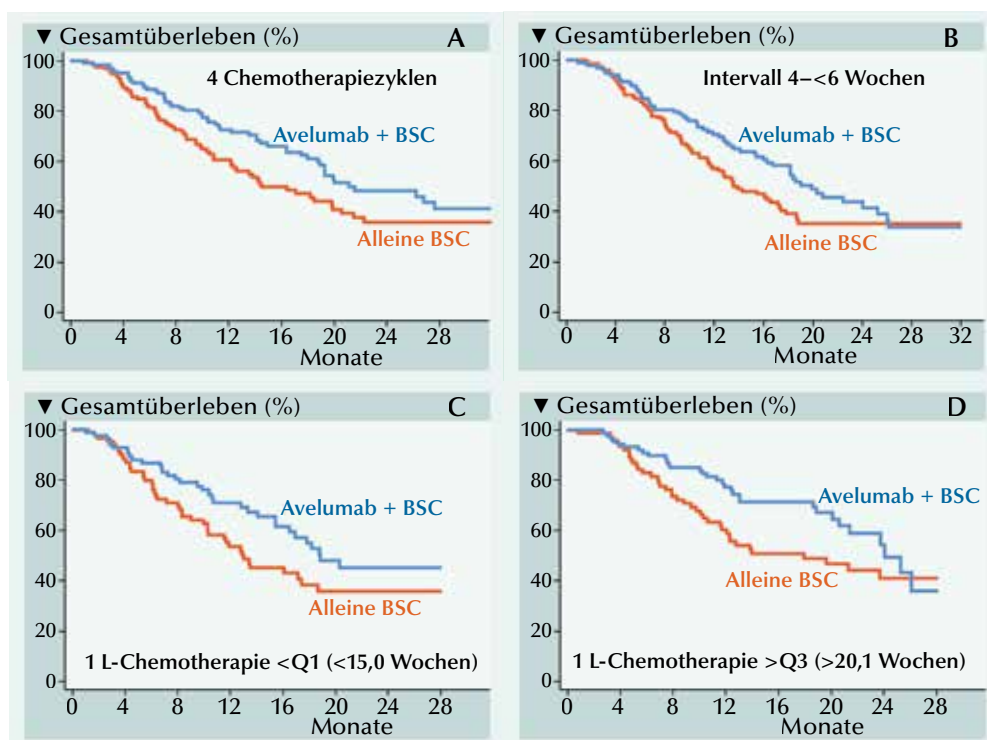


Abb. A–D: Vergleiche des Gesamtüberlebens zwischen Avelumab + BSC vs. BSC alleine: (A) nach Anzahl der Chemotherapiezyklen, (B) Intervall zwischen Chemotherapie und Erhaltungstherapie und (C, D) Dauer der Chemotherapie.

Sridhar SS, Powles T, Climent Durán MÁ, et al. 2023. Avelumab first-line maintenance for advanced urothelial carcinoma: Analysis from JAVELIN bladder 100 by duration of first-line chemotherapy and interval before maintenance. *Eur Urol* 85:154–163.

Testotop® Gel

Das Testosteron Gel von GALEN

Nach 10 Minuten abwaschbar
bei voller Wirksamkeit*



**Viel Testosteron
in wenig Gel
zum günstigen Preis.**

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

Testotop® Gel 62,5 mg/125mg

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

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

GALEN
PHARMA

BCG-refraktärer Hochrisiko nicht-muskelinvasiver Blasenkrebs Behandlung mit Pembrolizumab plus Favezelimab oder Vibostolimab

Die Behandlung von Patienten mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-refraktärem Hochrisiko nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs (HR-NMIBC) mit CIS +/- papillären Tumoren, die für die radikale Zystektomie nicht geeignet waren oder diese verweigerten, erbrachte mit Pembrolizumab in Kohorte A der Studie KEYNOTE-57 zulassungsrelevante Ergebnisse. Doch Tumore entziehen sich der Immunerkennung mit vielfältigen Mechanismen der Immunevasion. Um den Kreis, der von Immuncheckpoint-Blockade profitierenden Patienten zu erweitern, führt der nächste Schritt zur Einbeziehung weiterer Immuncheckpoint-Moleküle in das Behandlungsschema. In der Kohorte C von KEYNOTE-57 werden die Effektivität und die Sicherheit der Koformulierungen (jeweils als eine Infusion appliziert) von Pembrolizumab und dem TIGIT-Inhibitor Vibostolimab oder von Pembrolizumab und dem LAG3-Inhibitor Favezelimab bei Patienten mit BCG-refraktärem HR-NMIBC mit CIS +/- papillären Tumoren bewertet.

• Die Effektivität soll bei Patienten mit ≥ 1 Dosis der Studienmedikation bewertet werden und besteht aus der Baseline-Bewertung mit Zystoskopie, TURBT/ Biopsie und Urinzytologie sowie einer Computertomographie-Untersuchung.

• Sicherheit und Verträglichkeit werden bei Patienten bewertet, die mit ≥ 1 Dosis behandelt wurden.

• Die Rekrutierung findet in Asien, Australien, Europa und Nord- wie auch Südamerika statt.

Nach dem Design von KEYNOTE-057 Kohorte C werden jeweils 30 Patienten mit BCG-refraktärem HR-NMIBC entweder mit koformuliertem Pembrolizumab 200 mg plus Vibostolimab 200 mg IQ alle 3 Wochen oder mit koformuliertem Pembrolizumab 200 mg plus Favezelimab 800 mg IQ alle 3 Wochen behandelt (Abbildung).

Von den Immuncheckpoints T-Zell-Immunglobulin und ITIM Domäne (TIGIT) und Lymphozyten Aktivierungsgen 3 (LAG-3) ist bekannt, dass sie bei zahlreichen Krebsentitäten zur Therapieresistenz beitragen. Beide werden im Blasenkrebs exprimiert. Der Immunzellrezeptor TIGIT kommt auf einigen T-Zellen und natürlichen Killerzellen (NK) vor. LAG3 wird von aktivierten

T-Zellen, NK-Zellen und dendritischen Zellen exprimiert. Er fungiert als ein inhibitorischer Rezeptor mit hoher Expression auf erschöpften T-Zellen. LAG3 dient als Rezeptor von MHC-Klasse-II-Molekülen und FGL1. Das Protein führt zu einer Herabregulierung der Zellproliferation und hemmt die Aktivierung und Homöostase der T-Zellen. Darüber hinaus führt es zu einer Reifung und Aktivierung dendritischer Zellen.

Primäres Ziel der Studie ist es, die Antitumoraktivität der Koformulierungen zu bewerten. Hierzu dient die Ermittlung der 12-Monatsrate des Komplettansprechens (CR) des HR-NMIBC. Dies erfolgt mittels Zystoskopie, Zytologie, Biopsie und durch die zentrale pathologische/radiologische Auswertung der radiologischen Bildgebung.

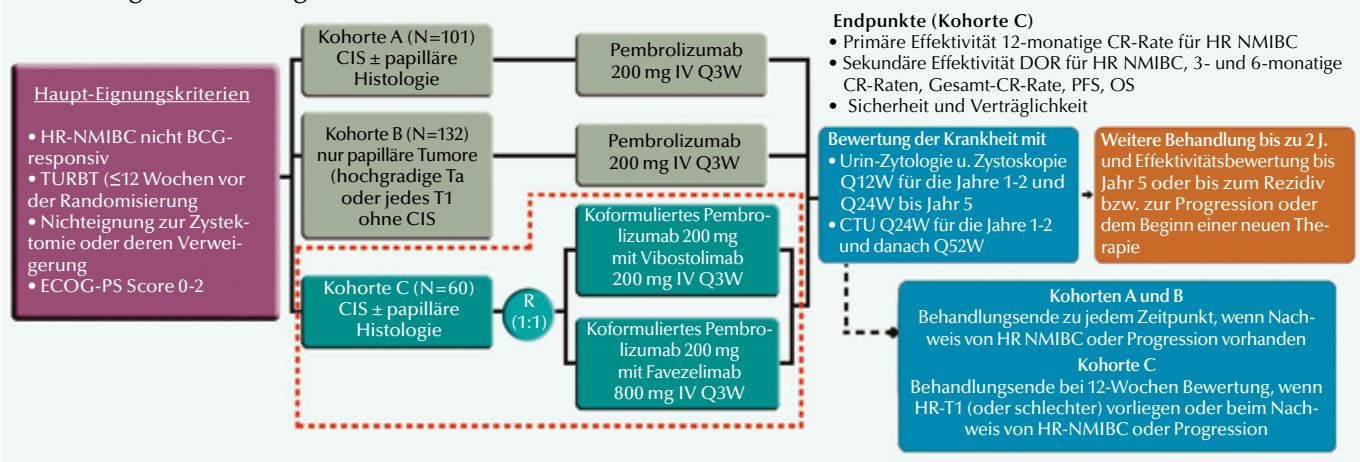
Sekundär sollen die Dauer des Ansprechens eines HR-NMIBC bei den Respondern, die CR-Raten nach 3 und 6 Monaten, die CR-Rate insgesamt, das progressionsfreie Überleben (PFS) anhand der Verschlechterung von Grad, Stadium oder Tod und das PFS nach der Progression zum muskelinvasiven oder metastasierten Tumor oder Tod sowie das Gesamtüberleben ermittelt werden.

Nicht zuletzt sind Sicherheit und Verträglichkeit der Koformulierungen von Pembrolizumab mit Vibostolimab bzw. Favezelimab bei Patienten mit NMIBC bedeutsame Untersuchungsziele.

Red. ◀

Kulkarni GS, Gupta S, Necchi A, et al. 2024. Pembrolizumab with favezelimab or vibostolimab for patients with bacillus Calmette-Guérin (BCG)-unresponsive high-risk (HR) non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC): Phase 2 KEYNOTE-057 cohort C. J Clin Oncol 42(4 suppl): abstract TPS719.

Abbildung: Studiendesign



Lokal fortgeschrittener oder metastasierter Urothelkrebs (lf/mUC) Einfluss der Exposition mit Enfortumab-Vedotin auf das onkologische Ergebnis

Bei Patienten mit zuvor behandeltem oder unbehandeltem lf/mUC war für Enfortumab-Vedotin (EV) alleine und in Kombination mit Pembrolizumab ein OS-Benefit und ein allgemein beherrschbares Sicherheitsprofil nachgewiesen worden. Zur Beherrschung EV-bezogener unerwünschter Ereignisse (uE) werden Dosismodifikationen inklusive Reduktionen und Unterbrechungen empfohlen. Die Assoziation zwischen durch Dosismodifikation beeinflusster EV-Plasma-Exposition und Sicherheit sowie Effektivität wurden analysiert.

In der exploratorischen Analyse wurden die Effektivität und die Sicherheit der EV-Plasma-Exposition mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC) bei Patienten mit lf/mUC anhand ausschlaggebender Studien zur EV-Monotherapie analysiert. Die Charakterisierung des Ansprechens auf die EV-Dosis- und die EV-Exposition für die Effektivität und das Expositionsansprechen für die Ergebnisse der Sicherheit erfolgten anhand von Daten dreier zentraler Studien mit EV:

EV101. EV-Monotherapie 0,75, 1,0 und 1,25 mg/kg an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tagezyklus [3Q4W] bei Pa-

tienten mit zuvor behandeltem mUC oder anderen soliden Tumoren, **EV-201.** EV-Monotherapie 1,25 mg/kg 3Q4W der Kohorte 1 mit vorausgegangener Behandlung mit Prä-Chemotherapie und/oder Anti-PD-1/L1-Inhibitor sowie der Kohorte 2 mit Anti-PD-1/L1-Therapie, (Pt-ungeeignet),

EV-301. EV-Monotherapie 1,25 mg/kg 3Q4W vs. Chemotherapie. Patienten mit zuvor behandeltem lf/mUC (Pt-Chemotherapie und Anti-PD-1/L1-Therapie).

Die zeitlich gemittelte Exposition bis zu einem Ereignis von Interesse, Cavg, wurde unter Verwendung einer populationspharmakokinetischen (PK) Datenanalyse berechnet. In den ersten beiden Zyklen wurde die PK-Bewertung anhand mehrerer Proben vorgenommen. In den folgenden Zyklen waren es Proben vor der Dosisverabreichung.

Ergebnisse

In der Phase-1-Studie EV-101 wurde mit der EV-Startdosis von 1,25 mg/kg 3Q4W eine hohe Ansprechrate erreicht (Abb. 1). Bei Aufteilung der durchschnittlichen ADC-Exposition in Quar-

tile (Q1=0-25%, Q2=25-50%, Q3=50-75% und Q4=75-100%), stand eine frühe Dosisintensität in den EV-Studien allgemein mit einem erhöhten Ansprechen in Verbindung (Abb. 2).

Dosisreduzierungen auf 1,0 mg/kg waren üblich. In EV-301 wurden mit EV (inklusive Dosismodifikationen) gegenüber Chemotherapie durchgängig über alle Quartile der Exposition hinweg verbesserte mediane PFS und OS erzielt. Eine erhöhte initiale EV-Exposition in den ersten beiden Zyklen war mit einer gesteigerten ORR assoziiert und stimmte über die Studien hinweg (n=613) mit dem Dosisansprechen überein (0,75 mg/kg 21,4% [n=14]; 1,0 mg/kg 18,5% [n=27]; 1,25 mg/kg 40-51,1%).

Eine verringerte EV-Exposition stand in Verbindung mit einem verringerten Risiko für EV-bezogene Hautreaktionen vom Grad 3, peripherer Neuropathie vom Grad 2 und Hyperglykämie vom Grad 3 (alle $p < 0,0001$). Red. ◀

Petrylak DP, Chia YL, Yu EY, et al. 2024. Impact of exposure on outcomes with enfortumab vedotin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer. J Clin Oncol abstract 4503.

- PFS und OS verlängern sich mit EV vs. Chemotherapie bei Patienten mit mUC über alle Quartile der Exposition hinweg.
- Patienten mit mUC profitierten in der Zweit- und Drittlinien-Situation von der EV-Monotherapie mit 1,25 mg/kg 3Q4W.
- Mit erhöhter EV-Dosisintensität war das Ansprechen erhöht.
- Mit Dosis-Modifikationen blieben Sicherheit und Effektivität der EV-Monotherapie stabil.
- Empfohlene EV-Dosismodifikationen helfen unerwünschte Ereignisse zu beherrschen und erlauben es Patienten, bei der Behandlung zu bleiben.
- Die EV-Monotherapie verschaffte einen PFS- und OS-Benefit versus Chemotherapie über die Expositionsquartile hinweg.

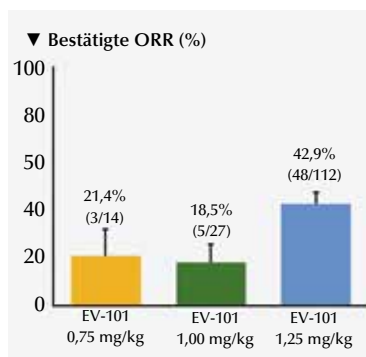


Abb. 1: ORR nach EV-Startdosis.

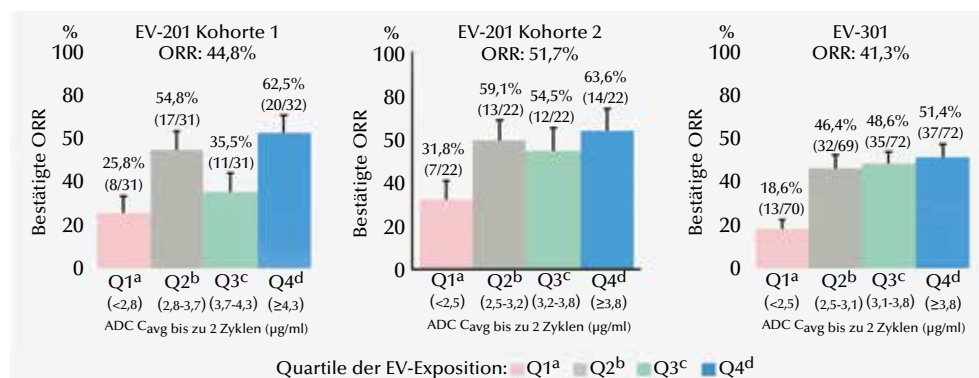


Abb. 2: Dosisreduktionen auf 1,0 mg/kg (EV-201 42,1%; EV-301 35,1%) und 0,75 mg/kg (EV-201 13,6%; EV-301 11,1%).

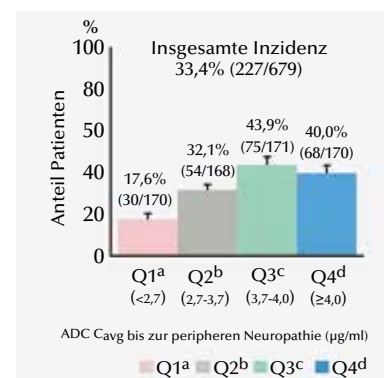


Abb. 2: Periphere Neuropathie (Grad ≥ 2)

Metastasiertes Urothelkarzinom

Bedeutung von PD-L1 bei der Immuncheckpoint-Blockade

Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) haben das therapeutische Szenario der Behandlung des metastasierten Urothelkarzinoms (mUC) auf eine breitere Basis gestellt. Die Assoziation des programmed death ligand 1 (PD-L1) mit Ansprechen und Überleben bei mit ICI-behandelten Patienten wird noch kontrovers beurteilt. Diese Assoziation von PD-L1 mit der Ansprechrates und dem Gesamtüberleben wurde analysiert.

• Der systematische Review mit Metaanalyse veranschaulicht, dass die PD-L1-Expression bei Patienten mit mUC, die mit einem PD1/PD-L1-Inhibitor behandelt werden, mit verbesserten ORR, OS und PFS assoziiert ist.

• Die Ergebnisse sind für ICI bei der Verwendung als Erstlinien- und auch Zweitlinienbehandlung gleichwohl signifikant.

• Die Ergebnisse sprechen nicht für eine prädiktive Rolle des PD-L1.

Inkludiert wurden klinische Studien mit mUC-Patienten die einen ICI erhalten hatten, und Daten des Gesamtüberlebens (OS), des progressionsfreien Überlebens (PFS), oder der Gesamtansprechrates (ORR) zur Verfügung standen: getrennt nach Patienten mit PD-L1-positiven und PD-L1-negativen Tumoren.

Primäresultate waren die Odds Ratios (OR) für ORR und die Hazard Ratios (HR) für OS von Patienten mit PD-L1⁺- vs. Patienten mit PD-L1⁻-Tumor. Sekundäresultate waren das nur aus randomisierten klinischen Studien ermittelte PFS-HR zwischen Patienten mit PD-L1⁺- bzw. PD-L1⁻-Tumor sowie das OS-HR zwischen ICI-Armen und Nicht-ICI-Armen.

ORR-Vergleich: PD-L1-positiv vs. PD-L1-negativer Tumoren

Daten zum ORR bei Patienten mit PD-L1⁺- vs. PD-L1⁻-Tumor entstammten 10 Studien. Von 3.068 behandelten

Patienten, hatten 1.590 einen PD-L1⁺-Tumor und 1.125 einen PD-L1⁻-Tumor. Die ORR reichte von 13,8% bis 78,6% bei Patienten mit PD-L1⁺-Tumor und von 5,1% bis 63,2% bei Patienten mit PD-L1⁻-Tumor. Es bestand eine Assoziation zwischen dem PD-L1-Status und der ORR zugunsten von Patienten mit einem PD-L1⁺-Tumor (OR, 1,94, $p < 0,001$; Abb. 1). Die Studien wiesen geringe Heterogenität auf.

OS-Vergleich: PD-L1-positiv vs. PD-L1-negativer Tumore

Die Daten zum OS entstammten 12 Studien mit 4.909 Patienten, von denen 2.267 einen PD-L1⁺- und 1.888 einen PD-L1⁻-Tumor hatten. Bei den Patienten mit PD-L1⁺-Tumor, reichte das mediane OS von 8,4 Monaten bis zu 24,1 Monaten. Bei Patienten mit PD-L1⁻-Tumor waren es 6,0 Monate bis 19,1 Monate. Das gebündelte HR ergab eine signifikante Reduktion des Todesrisikos für Patienten mit PD-L1⁺-Tumor im Vergleich zu denen mit PD-L1⁻-Tu-

mor (HR, 0,71; $p = 0,003$) (Abb. 1). Unter den Studien bestand eine moderate Heterogenität ($I^2 = 61\%$; $p < 0,001$).

PFS-Vergleich: PD-L1-positiv vs. PD-L1-negativer Tumore

In 6 Studien war das PFS für insgesamt 1.638 Patienten (884 mit PD-L1⁺-Tumor und 754 mit PD-L1⁻-Tumor) verfügbar. Im Vergleich zu Patienten mit PD-L1⁻-Tumor, hatten jene mit PD-L1⁺-Tumor eine längere PFS (HR, 0,55; $p < 0,001$) (Abb. 1). Es bestand keine Heterogenität.

Subgruppenanalysen

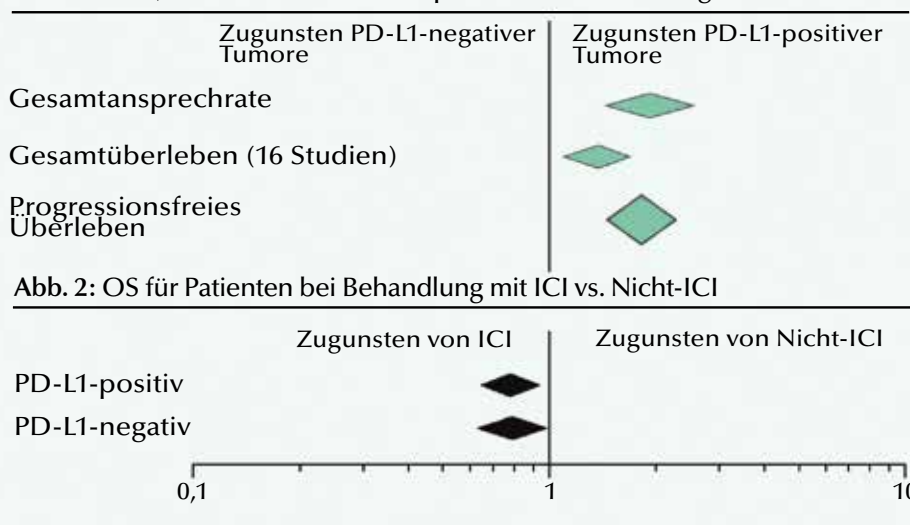
Bezüglich des ICI-Wirkmechanismus (ORR für Anti-PD1 vs. Anti-PD-L1: OR, 1,83; $p = 0,69$; des OS für Anti-PD1 vs. Anti-PD-L1: OR, 0,68; $p = 0,92$), der Therapielinie (ORR für Erst- vs. Zweit- vs. Erhaltungstherapie: OR, 1,83; $p = 0,73$; des OS für Erst- vs. Zweit- vs. Erhaltungstherapie: 0,68; $p = 0,07$ für OS), oder für Einzelsubstanzen vs. Kombinationen (ORR: OR, 1,94; $p = 0,08$; OS: OR, 0,69; $p = 0,29$) wurden keine Unterschiede festgestellt.

Assoziation von PD-L1 mit OS zwischen ICI und Nicht-ICI

In sechs Studien mit Vergleichen zwischen ICI-Therapie und verschiedenen Behandlungsformen im Kontrollarm (Chemotherapie oder Best Supportive Care) hatten sich bei mUC-Patienten keine Unterschiede für das Überleben zwischen der PD-L1-positiven und der PD-L1-negativen Subgruppe ergeben (HR, 0,79; $p = 0,93$; Abb. 2). Red. ◀

Maorano BA, Di Maio M, Cerbone L, et al. 2024. Significance of PD-L1 in metastatic urothelial carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors. A systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open 7:e241215.

Abb. 1: ORR, OS und PFS bei PD-L1-positivem vs. PD-L1-negativem Tumor



Blasenkrebspatienten mit neoadjuvanter Chemotherapie Verslechterung onkologischer Ergebnisse bei verlängerter Zeit bis zur radikalen Zystektomie

Die Richtlinien für muskelinvasiven Blasenkrebs (MIBC) empfehlen, die radikale Zystektomie (RC) nicht auf >3 Monate nach der Diagnose zu verschieben. Doch die Daten für RC mit neoadjuvanter Chemotherapie (NAC) sind beschränkt. Bei Patienten mit einem Urothelkarzinom der Blase (UBC), die mit NAC und RC behandelt wurden, sollte die Assoziation zwischen der Zeit von der MIBC-Diagnose bis zur RC (TTRC) und der 2-Jahres-Rate des Gesamtüberlebens (OS) und dem pathologischen Lymphknoten-Status (pN+) ermittelt werden.

Die Daten der Patienten wurden dem niederländischen Krebsregister entnommen. In die Studie wurden 237 Patienten mit cT2-T4aN0M0 UBC eingeschlossen, die mit NAC und RC behandelt worden waren.

Unter den Patienten waren 69% Männer (n=163). Das mediane Alter betrug 64 Jahre. 48% (n=113) hatten ein cT3-4a-UBC. Die mediane TTRC war mit 23 Wochen angegeben (IQR 19–26).

Innerhalb der TTRC lassen sich drei unterschiedliche Intervalle unterscheiden. Diese umfassen das In-

tervall zwischen der Diagnose und dem Beginn der NAC, das Intervall der eigentlichen NAC-Behandlung und das Intervall zwischen dem letzten NAC-Zyklus und der RC. Sie betragen 5, 10 bzw. 7 Wochen. Überlebensanalysen ergaben eine 2-Jahres-OS-Rate von 67%. Das adjustierte Hazard Ratio (HR) betrug 1,06; $p=0,03$; d.h. bei jeder weiteren Woche erhöhte sich das HR 1,06-fach. Das HR war für etliche Daten der Patienten-Charakteristika, das cT-Stadium und die Anzahl der Chemotherapiezyklen adjustiert. Die multivariable Analyse zeigte, dass jede Woche längeres TTRC mit ei-

nem um 1,08 erhöhten Risiko für pN+ assoziiert war ($p=0,1$).

Eine Sensitivitätsanalyse nach Cox-Regression mit TTRC als der Zeit zwischen dem letzten NAC-Zyklus und der RC und der Zeit von der Diagnose bis zum letzten NAC-Zyklus als zeitvariabler Kovariate ergab ein adjustiertes HR der TTRC (pro Woche) von 1,13; $p<0,0001$. Die Sensitivitätsanalyse für pN+ führte zu einem adjustierten Odds Ratio von 1,21 ($p=0,01$). Red. ◀

Nuijens ST, van Osch FHM, van Hoogstraten LMC, et al. 2024. Longer time to radical cystectomy in patients treated with neoadjuvant chemotherapy is associated with worse oncological outcomes. *Urol Oncol* 42:117.e11-117.e16.

• Bekannt war, dass bei Patienten mit MIBC die Verzögerung der RC ohne neoadjuvante Chemotherapie mit negativen onkologischen Ergebnissen assoziiert ist.

• Die aktuellen Daten lassen erkennen, dass auch bei Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten, eine vergleichbare Assoziation besteht.

Mikrobielle Entwicklungen bei infektionsbezogener Wiederaufnahme nach radikaler Zystektomie für Blasenkrebs

Der Bericht umfasst die Entdeckung mikrobieller Pathogene im Zusammenhang mit infektionsverbundenen Wiederaufnahmen; inklusive deren Empfindlichkeit gegenüber Antimikrobiotika.

In dem retrospektiven Review wurden 785 Patienten berücksichtigt, die sich an einem tertiären der radikalen Zystektomie für Blasenkrebs unterzogen hatten. Alle Patienten hatten präoperativ prophylaktisch Cefuroxim und bei der Stent- oder Katheterentfernung Pivmecillinam erhalten. Primäre Ergebnisse waren die Wiederaufnahmerate und die bei der infektionsbedingten Wiederaufnahme entdeckten Pathogene.

Bei 225 von 785 Patienten (29%) kam es innerhalb von 90 Tagen zu zumindest einer infektionsbezogenen Wiederaufnahme. Einige Patienten waren mehrfach wiederaufgenommen worden. Die Gesamtzahl infektionsverbundener Wiederaufnahmen betrug 314. Die häufigs-

ten Infektionen waren Pyelonephritis (53%) und Urosepsis (18%). Die Wiederaufnahmen erfolgten median 30 Tage nach der Operation.

Hauptsächlich aufgrund der Dominanz von Enterococcus-positiven Urinkulturen wurden *Enterococcus* spp. als häufigste infektionsbezogene Mikrobenspezies gefunden (24% aller positiven Proben; 71% *Enterococcus faecalis*, 24% *Enterococcus faecium*). Wurden allerdings alleine Blutkulturen untersucht, waren *Escherichia coli* (29%) und *Staphylococcus* spp. (26%, davon 57% *S. aureus*) vorherrschend. In Blutkulturen machten *Enterococcus* spp. nur 6% aus. *Klebsiella* spp. stellten 10% aller Proben und 11% der Blutkulturen dar. Proben von nur mit einer Harntrakinfektion im Zusammen-

hang stehenden Wiederaufnahme (d.h. Pyelonephritis oder Urosepsis) hatten eine nahezu identische Verteilung der Pathogene wie alle infektionsbezogenen Wiederaufnahmen. Kein Patient war aufgrund einer Infektion mit *Clostridium difficile* wiederaufgenommen worden.

Aufgrund Heterogenität der identifizierten Bakterienspezies hatten sich mehr als ein Drittel der Bakterien, bei denen Mecillinam getestet worden, als resistent erwiesen. Patienten mit Diabetes hatten ein höheres Risiko für infektionsbezogene Wiederaufnahme als Patienten ohne Diabetes. Red. ◀

Vejlgaard M, Maibom SL, Joensen UL, et al. 2024. Microbial trends in infection-related readmissions following radical cystectomy for bladder cancer. *UROLOGY* 183:134–140.

• Nahezu ein Drittel aller Patienten erlitten zumindest eine postoperative infektionsverbundene Wiederaufnahme mit einem weiten Umfang bakterieller Ätiologien.

• Die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse ist ungewiss, aber die Daten können zur Planung interventioneller Studien der antibiotischen Prophylaxe genutzt werden.

Facettenreiche Krebsentität

Prostatakrebs mit neuroendokriner Differenzierung

Bei einigen Patienten mit fortgeschrittenem kastrationsresistentem Prostatakrebs (CRPC) kann es letztendlich zur Entwicklung eines Tumortyps kommen, der nicht mehr von der Androgenrezeptor (AR)-Signaltransduktion abhängt. Dessen klinisches Erscheinungsbild ist geprägt von rasch voranschreitender Krankheit mit Beteiligung von Viszeralmetastasen. Die Labordiagnostik ergibt oft eine niedrige oder eingeschränkte Erhöhung des Serum-PSA-Spiegels. Solche neuroendokrinen Prostatakarzinome (NEPC) gelten als eine zahlenmäßig untergeordnete, AR-negative Variante des Prostatakarzinoms (PCa) mit verschlechterter Prognose. Neben den Formen des Therapie-induzierten NEPC kommen neuroendokrine Prostatakarzinome auch bei der Erstdiagnose eines PCa vor; wenn auch erheblich seltener.

Klassifizierung der Prostatakarzinome mit neuroendokriner Differenzierung

In der normalen Prostata befindet sich eine Komponente neuroendokriner Zellen. Diese kleine Untergruppe einzelner Zellen erscheint im Drüsenepithel aller anatomischen Zonen wahllos verstreut. Neben den sekretorischen Luminalzellen und den Basalzellen repräsentieren sie eine dritte Abstammungszelllinie des Drüsenepithels der Prostata. Untersuchungen zur Histogenese neuroendokriner Zellen in der Prostata kommen zu der Auffassung, dass der größte Anteil dieser Zellen von der Neuralleiste abstammt (Szczyrba et al., 2017).

Die Histomorphologie von NEPC offenbart ein schlecht differenziertes neuroendokrines Neoplasma (Yamada & Beltran, 2021). Mit dieser Histologie ähnelt es zahlreichen anderen neuroendokrinen Tumorarten (Aggarwal et al., 2014). Für die histologische Diagnose der neuroendokrinen Komponente sind H&E gefärbte Schnitte von Prostatakrebs (PCa) schlecht geeignet. Erst bei elektronenmikroskopischer Durchmusterung entsprechender Präparate lassen sich neuroendokrine Zellen von anderen Krebszellen unterscheiden. In ihrer morphologischen Beschreibung wird auf die flaschenförmige Form mit apikalen, sich bis zum Lumen erstreckenden Fortsätzen und auf ihre Verflechtung mit normalen Drüsenzellen durch lange Dendritenfortsätze eingegangen (Fine, 2018).

Eine zweckmäßige Methode der Markierung neuroendokriner Zellen besteht in der Anwendung immunhistochemischer Verfahren. Gängige Marker sind insbesondere Chromogranin A und Synaptophysin sowie auch Neuron-spezifische Enolase (NSE), neu-

rales Zelladhäsionsmolekül (NCAM), das Forkhead-Box-Protein A2 (FOXA2) und der CXCR2-Chemokinrezeptor Zyp 2 (CXCR2) (Huang et al., 2019).

Im Kontinuum des Krankheitsspektrums von Patienten, bei denen sich aus einem Adenokarzinom der Prostata ein kleinzelliges Karzinom entwickelt, treten entweder reine oder gemischte histologische Merkmale auf. Daher umfasst der Begriff 'neuroendokriner Prostatakrebs (NEPC)' für gewöhnlich sowohl kleinzellige Karzinome als auch gemischte Tumore mit sowohl Adenokarzinom- als auch Kleinzell-Morphologie (Epstein et al., 2014; Conteduca et al., 2019).

Nach einem Vorschlag der Prostate Cancer Foundation zur morphologischen Klassifizierung von Prostatakrebs mit neuroendokriner Differenzierung kann zwischen folgenden PCa mit neuroendokriner Differenzierung (NED) unterschieden werden (Epstein et al., 2014):

- Normales Adenokarzinom der Prostata mit Anteilen neuroendokriner Differenzierung
- Adenokarzinome mit Paneth-Zell-ähnlichen neuroendokriner Differenzierung,
- Reine neuroendokrine Tumore (Karzinome)
- Kleinzellige Karzinome der Prostata
- Großzellige Karzinome der Prostata und
- Gemischte (klein- und großzellige) neuroendokrine Karzinome – azinäre Adenokarzinome.

Eine damit im Wesentlichen übereinstimmende Klassifizierung des Prostatakarzinoms mit neuroendokriner Differenzierung findet sich in der WHO Klassifikation von Tumoren des Harntrakts und männlicher Genitalorgane von 2016. Darin wird allerdings die Kategorie des „gemischten neuroendokrinen Karzinoms-azinäre Adenokarzinome“ als Untergruppierung von Fällen in den Kategorien des „kleinzelligen“ und „großzelligen“ neuroendokrinen Karzinoms betrachtet (Moch, et al., 2016).

Aggarwal R, Zhang T, Small EJ, Armstrong AJ, 2014. Neuroendocrine prostate cancer: Subtypes, biology, and clinical outcomes. *JNCCN* 12: 719–726.

Conteduca V, Oromendia C, Eng KW, et al. 2019. Clinical features of neuroendocrine prostate cancer. *Eur J Cancer* 121:7–18.

Epstein JI, Amin MB, Beltran H, et al. 2014. Proposed morphologic classification of prostate cancer with neuroendocrine differentiation. *Am J Surg Pathol* 38:756–767.

Fine SW, 2018. Neuroendocrine tumors of the prostate. *Mod Pathol* 31: S122–S132.

Huang YH, Zhang YQ, Huang J, 2019. Neuroendocrine cells of prostate cancer: biologic functions and molecular mechanisms. *Asian J Androl* 21:291–295.

Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, et al. 2016. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. 4th edn. IARC: Lyon, France.

Szczyrba J, Niesen XA, Wagner M, et al. 2017. Neuroendocrine cells of the prostate derive from the neural crest. *J Biol Chem* 292:2021–2031.

Yamada Y, Beltran H, 2021. Clinical and biological features of neuroendocrine prostate cancer. *Curr Oncol Rep* 23: 15.

Mechanismen der neuroendokrinen Differenzierung

Die neuroendokrine Differenzierung (NED) des Prostatakarzinoms kann als ein adaptiver Mechanismus betrachtet werden, der es Prostatakrebszellen ermöglicht, sich einer Vielfalt von Therapien zu entziehen (Patel et al., 2019). Neuroendokriner Prostatakrebs ist gemeinhin durch den Verlust der AR-Expression und die erhöhte Expression von neuroendokrinen Markern wie Chromogranin A, Synaptophysin, neuronenspezifische Enolase (NSE), CD56 und Insulinom-assoziiertes Protein 1 (INSM1) gekennzeichnet (Beltran & Demicheli, 2021). Ferner ist das NEPC durch vermehrte Angiogenese charakterisiert (Wang et al., 2019).

Die Entwicklung neuroendokriner Zellen ist auf ein Netzwerk transkriptioneller Reprogrammierungen angewiesen, das die Annahme und Aufrechterhaltung neuronaler Eigenschaften kontrolliert. Neben der Hoch- bzw. Herabregulierung einer Reihe von Transkriptionsfaktoren und anderen molekularen Reaktionswegen sind daran genomische Alterationen, die anormale Steuerung epigenetischer Regulatoren und andere beteiligt (Xie et al., 2022; Wang et al., 2021).

Genetische Alterationen:

Zu den entscheidenden genetischen Ereignissen, die die Entwicklung zu NEPC fortschreiten lassen, gehört der Verlust der Tumorsuppressoren Retinoblastom (RB1), Tumorprotein 53 (TP53) und PTEN (phosphatase and tensin homolog) (Ku et al., 2017). Simultane *RB1/TP53*-Alterationen kommen in De-novo-NEPC signifikant häufiger vor als im behandlungsbedingten NEPC (Chen et al., 2023). In 40–50% der Fälle von NEPC

finden sich Prostatakrebs-spezifische *TPRSS2-ERG*-Genumstrukturierungen (Lotan et al., 2011).

Die Bedeutung von N-Myc und Aurora Kinase A (AURKA) bei der NED wurde umfassend thematisiert. Bei 5% der PCa und 40% der NEPC lässt sich die Überexpression des Onkoproteins N-Myc und die Gen-Amplifikation von *MYCN* und *AURKA* nachweisen (Beltran et al. 2011). Die Aurora Kinase A ist eine mitotische Serin/Threonin-Proteinkinase, die eine wesentliche Rolle bei der Regulierung des Zellzyklus zukommt (Lee et al., 2016). Die *AURKA*- und die *MYCN*-Amplifikation können als prognostische und prädiktive Biomarker auf das Fortschreiten vom PCa zum NEPC nach Hormontherapie hinweisen (Mosquera et al., 2013).

Die Überexpression des N-Myc-Proteins im Prostatakarzinom hat dessen Transformation zu fortgeschrittenem NEPC zur Folge. N-Myc hat eine kurze Halbwertszeit, doch es wirkt als NEPC-Stimulator, wenn es durch Bildung eines Schutzkomplexes mit Aurorakinase A (AURKA) stabilisiert ist (Ton et al., 2020).

Die simultane Amplifikation der Gene für die Aurora-Kinase A (AURKA) und N-myc (MYCN) wird als Vorbote einer therapiebedingten Entwicklung der NED gewertet. Daher können erhöhte Anzahlen an AURKA- und MYCN-Genkopien als prognostische und prädiktive Biomarker herangezogen werden. Sie treten überwiegend bereits im hormonnaiven Stadium der PCa-Patienten auf, bei denen sich letztlich ein therapiebedingtes NEPC entwickelt (Mosquera et al., 2013).

Epigenetische Faktoren:

EZH2: An der Transdifferenzierung zum neuroendokrinen Phänotyp sind auch epigenetische Regulatoren maßgeblich beteiligt. Hierzu gehört die zur Polycomb-Gruppe zählende Histon-Methyltransferase EZH2 (enhancer of zeste homolog 2). Diese ist im Vergleich zu PCa-Patienten mit einem Adenokarzinom der Prostata und beim Übergang zum NEPC ist die EZH2 in Proben von Patienten mit NEPC deutlich überexprimiert (Clermont et al., 2015). Ihr Aktivitätsanstieg ist treibende Kraft der Progression zur NED und fördert die Angiogenese. Dabei wird die Dynamik der EZH2 von dem durch Androgendeprivation aktiviertem CREB (cAMP response element-binding protein) erhöht. Insofern kommt der CREB/EZH2-Achse bei der durch Resistenzentwicklung geförderten Angiogenese und Progression zum NEPC eine zentrale Funktion zu. Die Rolle der CREB/EZH2-Achse bei der Entwicklung von NEPC kommt auch durch die Unterdrückung der Expression von Thrombospondin-1 (TSP1), einem endogenen Inhibitor der Angiogenese, zum Ausdruck (Zhang et al., 2018).

Herunterregulierte Transkriptionsfaktoren:

REST: Die Suppression des Transkriptionsrepressors REST [RE1 (neuron-restrictive silencer factor/repressor element 1) silencing transcription factor] ist ein spezifisches Charakteristikum des NEPC (Svensson et al., 2014). Durch REST werden neuronale Gene in nicht-neuronalen Zellen stummgeschaltet (Zhang et al., 2015). Daher führt erst der Verlust der REST-Expression im NEPC zur Hochregulierung neuroendokriner Gene. Aktuell wurde berichtet, dass REST im NEPC als ein neues epigenetisch reprimiertes Ziel von EZH2 identifiziert wurde, und dass diese EZH2-REST-Achse für die Androgendeprivation-induzierte NED ausschlaggebend ist (Zheng, et al., 2024).

Das von REST unterdrückte RNA-Gen LINC01801 (Long Intergenic Non-Protein Coding RNA 1801) der lncRNA Klasse induziert im Prostatakrebs die neuroendokrine Differenzierung über die transkriptionelle Aktivierung von Autophagie (Chang et al., 2023). Autophagie wurde als ein unerlässlicher Mechanismus sowohl für die durch das pleiotrope Zytokin IL-6 als auch für die durch Hypoxie induzierte NED beschrieben (Lin et al., 2016).

Durch REST erfolgt die epigenetische Steuerung von Regulatoren der epithelial-mesenchymalen Transition (Twist1 und CD44). Das lässt auf die potenzielle Rolle von REST schließen, neuroendokrin differenzierten Prostatakrebszellen zu helfen, phänotypische Eigenschaften der EMT und von Krebsstammzellen anzunehmen (Chang et al., 2017). Diesbezüglich war darauf hingewiesen worden, dass sich solche terminal differenzierten neuroendokrinen Prostatakrebszellen zur Stammzellfähigkeit zurückentwickeln können (Ellis & Loda, 2015; Chang et al., 2017).

FOXA1: Das Forkhead-Box-Protein A1 (FOXA1) ist als ein Inhibitor der neuroendokrinen Differenzierung beschrieben worden. Durch den Verlust des Transkriptionsfaktors wird im Adenokarzinom der Prostata die Expression von IL-8 ausgelöst. Das führt über die Aktivierung des MAPK/ERK-Signalwegs, zu neuroendokriner Differenzierung. Diese ist durch hohe neuronenspezifische Enolase (NSE)-Expression gekennzeichnet (Kim et al., 2017).

In lokalisiertem Prostatakrebs ist FOXA1 vorübergehend hochreguliert. Doch mit der Entwicklung eines mCRPC sinkt sein mRNA-Spiegel ab (Jin et al., 2014). Im Adenokarzinom der Prostata lassen sich durch Knock-down des FOXA1 neuroendokrine Eigenschaften induzieren (Kim et al. 2017).

Neuere Untersuchungen lassen darauf schließen, dass FOXA1 im NEPC eine duale Rolle zukommt (Liu et al.,

2022). Denn trotz der Herunterregulierung seiner Transkripte ist FOXA1 auch im NEPC sehr wichtig: FOXA1 bindet im NEPC an distale Superenhancer, die sich von seinen Enhancern im Adenokarzinom der Prostata unterscheiden, und die Bindungsstellen für verschiedene NE-assoziierte Transkriptionsfaktoren enthalten. Daher könnte ein NEPC-spezifisches Regulierungsprogramm, das die FOXA1-Expression auf niedrigerem Niveau aufrechterhält, für die Expression neuroendokriner Gene durchaus förderlich sein (Baca et al., 2021).

Hochregulierte Transkriptionsfaktoren:

ONECUT2: Als zentraler Regulator der Transdifferenzierung des mCRPC reguliert der Transkriptionsfaktor ONECUT2 (One Cut Homeobox 2) eine umfangreiche Proteinexpression, im Zusammenhang mit Zellproliferation, Angiogenese, Migration, Adhäsion, Differenzierung und Metabolismus von Zellmaterial. Im PCa wirkt ONECUT2 auch als ein genomweiter Suppressor der AR-Aktivität, als Überlebensfaktor und als Triebkraft der NED. Die negativ mit der AR-Aktivität korrelierte Expression von ONECUT2 steigt von benignem Prostatagewebe zu hochgradigen Tumoren an. Dass ONECUT2 das transkriptionelle AR-Programm durch direkte Regulierung von AR-Zielgenen reprimiert, ist Beleg für die bedeutsame Rolle, die ONECUT2 bei der Einführung neuroendokriner Eigenschaften im CRPC spielt (Rotinen et al., 2018; Kaochar & Mitsiades, 2019; Yu & Jiang, 2020).

Die Aktivierung von ONECUT2 begünstigt eine Reihe von Resistenzmechanismen wie die Unabhängigkeit vom Androgenrezeptor, die in Verbindung mit dem durch die Behandlung induzierten Wechsel der Abstammungszelllinie stehen. Zu den unmittelbaren Genzielen von ONECUT2 gehören der Glukokortikoid-Rezeptor (GR) und der NE-Spleißfaktor SRRM4; beides Haupttreiber eines Wechsels der Abstammungszelllinie. Dadurch wird ONECUT2 in die Lage versetzt, durch epigenetische Aktivierung des GR indirekt auch einen Anteil des AR-Cistroms zu aktivieren (Quian et al., 2023).

Die Expression von ONECUT2 wird durch REST, einem Repressor der neuronalen Differenzierung, negativ reguliert (**Abb. x**) (Choi et al., 2022). Das basiert auf einem REST-Bindungsplatz im ONECUT2-Promotor. Damit umfasst die transkriptionelle Repression von REST nicht nur neuronale Gene sondern auch an der Zellzyklusprogression beteiligte Gene, wie das der Aurora Kinase A, einem Vermittler der NED (Svensson et al., 2014; Kaochar & Mitsiades, 2019).

Nicht zuletzt fungiert ONECUT2 synergetisch mit Hypoxie als weitere Triebkraft der NED von Prosta-

takrebs. Der Transkriptionsfaktor erhöht die SMAD3 (Mütter gegen Dekapentaplegiker Homolog 3)-Expression und reguliert den Hypoxie-Signalweg durch Modulieren der Chromatin-Bindung von HIF1 α (Abb. x). Unter hypoxischen verglichen mit normoxischen Bedingungen nimmt die Gen-Expression von neuroendokrinen Markern zu. Insofern weisen NEPC einen höheren Grad der Hypoxie auf als Adeno-CRPC (Guo et al., 2019; Choi et al., 2022).

PEG10: Das paternal exprimierte Gen 10 (PEG10) hat sich bei malignen Tumoren als ein in Proliferation, Apoptose und Metastasierung einbezogenes Onkogen erwiesen. Es ist in NEPC in hohem Maße exprimiert. Das überexprimierte PEG10 wurde anhand eines von Patienten mit einem Adenokarzinom der Prostata stammenden Xenotransplantat-Modells als ein Stimulator der Transdifferenzierung zum NEPC charakterisiert. Ferner wurden bestimmte Isoformen des PEG10 als Unterstützer der Proliferation und der Invasion des NEPC identifiziert (Akamatsu et al., 2015).

Kim et al. (2019) untersuchten eine nicht-kanonische Rolle des AR, die dieser bei der Vermittlung der neuroendokrinen Transdifferenzierung spielt: Im PCa bindet der Androgenrezeptor an die PEG10-Promotorregion und supprimiert die Transkription von PEG10. Die Belegrate des PEG10-Promotors mit AR ließ sich durch Behandlung von Prostatakrebszellen mit dem synthetischen Androgen R1881 erhöhen. Dagegen nahm die Belegrate bei Behandlung mit Enzalutamid ab (Akamatsu et al., 2015; Kim et al., 2019).

Rotinen et al. (2018) erkannten, dass das *PEG10*-Gen direkt durch reguliert wird. Dabei ist *ONECUT2* ein der *PEG10*-Transkription unmittelbar vorgeschalteter Aktivator. Als Reaktion auf einen *ONECUT2*-Inhibitor, wird die *PEG10*-mRNA in zeitabhängiger Weise herunterreguliert. Unter der Transdifferenzierung vom Adenokarzinom zum NEPC ist *ONECUT2* daher zwischen *REST* und *PEG10* positioniert (Rotinen et al., 2018).

BRN2/BRN4: Anhand eines In-vitro-Modells und Daten von Patienten mit Prostatakrebs wurde die Schlüsselrolle von *BRN2* (Brain-2), einem Androgen-supprimierenden Transkriptionsfaktor der POU-Familie, bei der behandlungsbezogenen Induktion der neuroendokrinen Differenzierung untersucht. In humanen NEPC und mCRPC, die einen niedrigen Spiegel an Serum-PSA aufweisen, ist *BRN2* hoch exprimiert. Dabei erwies sich *BRN2* als ein hauptsächlicher Regulator der Enzalutamid-induzierten neuroendokrinen Differenzierung im CRPC; d.h. bei Behandlung

mit Enzalutamid lässt sich ein neuroendokriner Phänotyp des CRPC durch Supprimierung des Androgenrezeptor-Signalwegs herbeiführen. Das kann für das Verständnis der Beteiligung des AR bei der Entstehung des höchst letalen NEPC behilflich sein (Bishop et al., 2017).

Auch der Transkriptionsfaktor *BRN4* (Brain 4) und sein *POU3F4*-Gen werden in klinischen Proben eines NEPC überexprimiert bzw. amplifiziert vorgefunden. Durch die *BRN4*-Überexpression wird die NED im Zusammenwirken mit *BRN2* vorangetrieben. Infolge Induktion der NED werden *BRN4*- und *BRN2*-mRNA aktiv in extrazellulären Vesikeln freigesetzt. Diese Freisetzung ist bei Behandlung mit Enzalutamid vermehrt und fördert die Induktion der NED (Bhagirath et al., 2019).

Tumormikroumgebung:

Ferner wird ein breites Spektrum genomischer und epigenomischer Alterationen, transkriptioneller Variationen, Störungen in anderen molekularen Signalwegen und Modifizierungen in der Tumormikroumgebung (TME) als Treiber erachtet, die temporal zur neuroendokrinen Transdifferenzierung beitragen (Zamora et al., 2023).

Eine auf 230 Patienten-Biopsien (74 lokalisierte PCa, 14 hormonnaive metastasierte PCa, 75 CRPC, 36 NEPC)

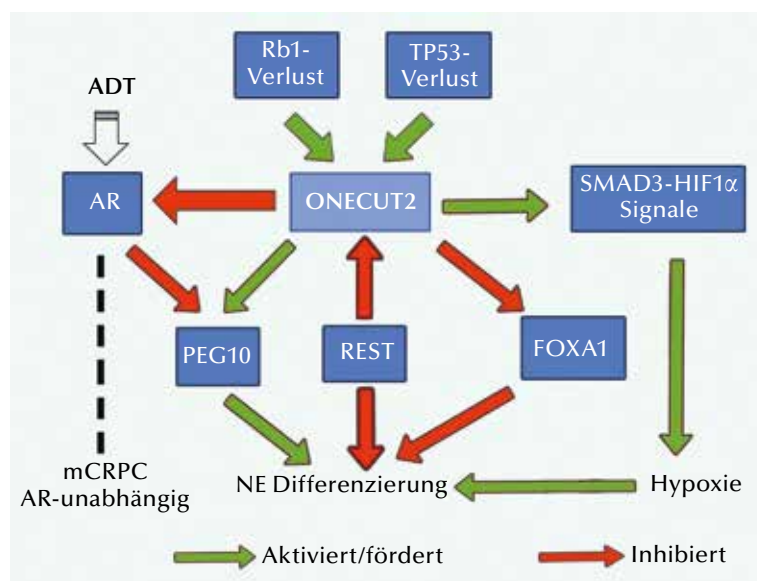


Abb.: Beitrag von *ONECUT2* zur AR-Unabhängigkeit und NED. ADT: Androgendeprivationstherapie; NE: neuroendokrin; mCRPC: metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs; *ONECUT2*: one cut domain family member 2; *REST*: RE1-silencing transcription factor; *PEG10*: paternal exprimierte Gen 10; *Rb1*: Retinoblastom-Gen 1; *FOXA1*: forkhead box A1; *TP53*: p53-kodierendes Gen; *SMAD3*: Mütter gegen Dekapentaplegiker Homolog 3; *HIF1 α* : Hypoxie-induzierbarer Faktor-1-alpha (Choi et al., 2022).

basierten Analyse der immunogenen Landschaft von Prostatakarzinomen, ergab ein insgesamt immungeschwächtes Profil. Die häufigsten T-Zell-erschöpften Proben fanden sich bei den aggressiven NEPC. Andererseits wurde der an der Immunantwort beteiligte Ligand PD-L1 des Immuncheckpoint-Rezeptors PD-1 im NEPC als signifikant höher exprimiert identifiziert als in den anderen PCa ($p < 0,05$) (Bhinder et al., 2023).

Akamatsu S, Wyatt AW, Lin D, et al. 2015. The placental gene PEG10 promotes progression of neuroendocrine prostate cancer. *Cell Rep* 12: 922–936.

Baca SC, Takeda DY, Seo JH, et al. 2021. Reprogramming of the FOXA1 cistrome in treatment-emergent neuroendocrine prostate cancer. *Nat. Commun* 12: 1979.

Beltran H, Rickman DS, Park K, et al. 2011. Molecular characterization of neuroendocrine prostate cancer and identification of new drug targets. *Cancer Discov* 1:487–495.

Beltran H, Demichelis F, 2021. Therapy considerations in neuroendocrine prostate cancer: what next? *Endocr Relat Cancer* 28:T67–T78.

Bhagirath D, Yang TL, Tabatabai ZL, et al. 2019. BRN4 is a novel driver of neuroendocrine differentiation in castration-resistant prostate cancer and is selectively released in extracellular vesicles with BRN2. *Clin Cancer Res* 25:6532–6545.

Bhinder B, Ferguson A, Sigouros M, et al. 2023. The immunogenomic landscape of neuroendocrine prostate cancer. *Clin Cancer Res* 29: 2933–2943.

Bishop JL, Thaper D, Vahid S, et al. 2017. The master neural transcription factor BRN2 is an androgen receptor-suppressed driver of neuroendocrine differentiation in prostate cancer. *Cancer Discov* 7:54–71.

Chang PC, Wang TY, Chang YT, et al. 2014. Autophagy pathway is required for IL-6 induced neuroendocrine differentiation and chemoresistance of prostate cancer LNCaP cells. *PLoS One* 2014; 9:e88556.

Chang YT, Lin TP, Campbell M, et al. 2017. REST is a crucial regulator for acquiring EMT-like and stemness phenotypes in hormone-refractory prostate cancer. *Sci Rep* 7, 42795.

Chang CH, Cheng TY, Yeh WW, et al. 2023. REST-repressed lncRNA LINC01801 induces neuroendocrine differentiation in prostate cancer via transcriptional activation of autophagy. *Am J Cancer Res* 13:3983–4002.

Chen J, Shi M, Choi SYC, 2023. Genomic alterations in neuroendocrine prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *BJUI Compass* 4:256–265.

Choi WSW, Boland JL, Lin J, 2022. ONECUT2 as a key mediator of androgen receptor-independent cell growth and neuroendocrine differentiation in castration-resistant prostate cancer. *Cancer Drug Resist* v.5.

Clermont PL, Lin D, Crea F, et al. 2015. Polycomb-mediated silencing in neuroendocrine prostate cancer. *Clin Epigen* 7: 40.

Ellis L, Loda M, 2015. Advanced neuroendocrine prostate tumors regress to stemness. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 112, 14406–14410.

Guo H, Ci X, Ahmed M, et al. 2019. ONECUT2 is a driver of neuroendocrine prostate cancer. *Nat Commun* 10, 278.

Jin HJ, Zhao JC, Wu L, et al. 2014. Cooperativity and equilibrium with FOXA1 define the androgen receptor transcriptional program. *Nat Commun* 5:3972.

Kaochar S, Mitsiades N, 2019. Multimodal action of ONECUT2 in driving neuroendocrine prostate cancer. *Transl Cancer Res* 8(Suppl 2):198–203.

Kim J, Jin H, Zhao JC, et al., 2017. FOXA1 inhibits prostate cancer neuroendocrine differentiation. *Oncogene* 36:4072–4080.

Kim S, Thaper D, Bidnur S, et al. 2019. PEG10 is associated with treatment-induced neuroendocrine prostate cancer. *J Mol Endocrinol* 63: 39–49.

Ku SY, Spencer Rosario S, Wang Y, et al. 2017. Rb1 and Trp53 cooperate to suppress prostate cancer lineage plasticity, metastasis, and androgen resistance. *Science* 355(6320):78–83.

Lee JK, Phillips JW, Smith BA, et al. 2016. N-Myc drives neuroendocrine prostate cancer initiated from human prostate epithelial cells. *Cancer Cell* 29:536–547.

Lin TP, Chang YT, Lee SY, et al. 2016. REST reduction is essential for hypoxia-induced neuroendocrine differentiation of prostate cancer cells by activating autophagy signaling. *Oncotarget* 7:26137–26151.

Liu S, Alabi BR, Yin Q, Stoyanova T, 2022. Molecular mechanisms underlying the development of neuroendocrine prostate cancer. *Semin Cancer Biol* 86:57–68.

Lotan TL, Gupta NS, Wang W, et al. 2011. ERG gene rearrangements are common in prostatic small cell carcinomas. *Mod Pathol* 24 820–828.

Mosquera JM, Beltran H, Park K, et al. 2013. Concurrent AURKA and MYCN gene amplifications are harbingers of lethal treatment-related neuroendocrine prostate cancer. *Neoplasia* 15:1–10.

Patel GK, Chugh N, Tripathi M, 2019. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer—an intriguing example of tumor evolution at play. *Cancers* 11, 1405.

Qian C, Yang Q, Rotinen M, et al. 2024. ONECUT2 acts as a lineage plasticity driver in adenocarcinoma as well as neuroendocrine variants of prostate cancer. *Nucleic Acids Res* 52:7740–7760.

Rotinen M, You S, Yang J, et al. 2018. ONECUT2 is a targetable master regulator of lethal prostate cancer that suppresses the androgen axis. *Nat Med* 24:1887–1898.

Svensson C, Ceder J, Iglesias-Gato D, et al. 2014. REST mediates androgen receptor actions on gene repression and predicts early recurrence of prostate cancer. *Nucleic Acids Res* 42:999–1015.

Ton A-T, Singh K, Morin H, et al. 2020. Dual-inhibitors of N-Myc and AURKA as potential therapy for neuroendocrine prostate cancer. *Int J Mol Sci* 21, 8277.

Wang Z, Zhao Y, An Z, Li W, 2019. Molecular links between angiogenesis and neuroendocrine phenotypes in prostate cancer progression. *Front Oncol* 9:1491.

Wang Y, Wang Y, Ci X, et al., 2021. Molecular events in neuroendocrine prostate cancer development. *Nat Rev Urol* 18: 581–596.

Xie Y, Ning S, Hu J, 2022. Molecular mechanisms of neuroendocrine differentiation in prostate cancer progression. *J Cancer Res Clin Oncol* 148:1813–1823.

Yu J, Li D, Jiang H, 2020. Emerging role of ONECUT2 in tumors. *Oncol Lett* 20: 328.

Zamora I, Freeman MR, Encío JJ, Rotinen M, 2023. Targeting key players of neuroendocrine differentiation in prostate cancer. *J Mol Sci* 24, 13673.

Zhang X, Coleman IM, Brown LG, et al. 2015. SRRM4 expression and the loss of REST activity may promote the emergence of the neuroendocrine phenotype in castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 21: 4698–4708.

Zhang Y, Zheng D, Zhou T, et al. 2018. Androgen deprivation promotes neuroendocrine differentiation and angiogenesis through CREB-EZH2-TSP1 pathway in prostate cancers. *Nat Commun* 9, 4080.

Zheng D, Zhang Y, Yang S, et al. 2024. Androgen deprivation induces neuroendocrine phenotypes in prostate cancer cells through CREB1/EZH2-mediated downregulation of REST. *Cell Death Discov* 10: 246.

Adenokarzinome der Prostata mit Anteilen neuroendokriner Differenzierung

Ein beträchtlicher Anteil primärer Adenokarzinome der Prostata weist sowohl in primären als auch in metastasierten Läsionen verstreut neuroendokrine Zellen auf. Lichtmikroskopisch sind diese Zellen anderen malignen Prostatazellen zumeist sehr ähnlich. Immunhistochemisch sind sie herdförmig anhand von Markern wie Chromogranin A und Synaptophysin zu identifizieren. Sie können auch Prostatamarker wie PSA exprimieren, das dann auf ein duales biologisches Potenzial hinweist (Fine, 2018)

Ein gewisser Grad der NED kann bei nahezu allen Adenokarzinomen der Prostata nachgewiesen werden; sowohl bei primären unbehandelten als auch bei mit Androgendeprivation behandelten Adenokarzinomen der Prostata. Sie können auf immunhistochemischen Färbungen als Anhäufungen oder versprengte einzelne neuroendokrine Zellen von charakteristischen Adenokarzinomzellen unterschieden werden. Die Annahme,

dass es sich bei diesen Zellen tatsächlich um maligne Zellen mit NED handelt, ließ sich anhand genetischer Alterationen verifizieren (Shehabeldin & Ro, 2019). Da solche Zellen vielfach PSA exprimierten, lässt das bei diesen Zellen und echten Adenokarzinomzellen der Prostata auf einen gemeinsamen Vorläufer schließen. Die Vorstellung, dass neuroendokrine Zellen bei der Übertragung von Androgeninsensitivität auf echte Adenokarzinome der Prostata eine Rolle spielen, beruht auf deren vielfach komplett fehlenden AR-Expression und der hohen Anzahl neuroendokriner Zellen, die zusammen mit verminderter Androgensensitivität registriert werden. Ferner wurde darauf hingewiesen, dass neuroendokrine Zellen die umgebenden Tumorzellen durch Verändern der Tumormikroumgebung über parakrine Sekretion beeinflussen (Terry & Beltran, 2014; Aggarwal et al., 2014; Priemer et al., 2016).

Zur Frage, ob die Bestimmung neuroendokriner Marker prognostisch sinnvoll ist, bestehen kontroverse Ansichten. Andererseits ließen klinische Studiendaten erkennen, dass der Nachweis neuroendokriner Marker in Subgruppen, die für fortgeschrittene Stadien behandelt werden und die neuroendokrine Differenzierung bereits vor Behandlungsbeginn vorhanden war, prognostisch nutzvoll sein kann (Terry & Beltran, 2014). Bei Prostatakrebspatienten mit Strahlentherapie als Primärbehandlung, war das Vorliegen einer neuroendokrinen Differenzierung von >1% der Tumorzellen bei der initialen Biopsie mit einem erhöhten Risiko von Fernmetastasen und verkürzter krebspezifischer Überlebensdauer assoziiert (Krauss et al., 2014).

In mit Hormontherapien behandelten Prostatakarzinomen, wächst der Anteil neuroendokriner Zellen zu meist auf ~5%–10% der Tumorzellpopulation an. Doch es gibt keine Hinweise darauf, dass hierdurch die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines kleinzelligen neuroendokrinen Prostatakarzinoms zunimmt (Butler & Huang, 2021).

Adenokarzinome mit Paneth-Zell-ähnlicher neuroendokriner Differenzierung

Ursprünglich wurde die Paneth-Zell-ähnliche Veränderung des Prostataepithels als eine eigenständige Ausprägung neuroendokriner Differenzierung betrachtet. Ihre Kennzeichen sind isolierte oder kleine Gruppen von Zellen mit auffallenden eosinophilen zytoplasmatischen Granula. Da es sich dabei aber eindeutig um eine neuroendokrine Differenzierung handelt, wurde der Ausdruck „Paneth-Zell-ähnliche Neuroendokrine

Differenzierung“ als eher zutreffend erachtet (Adlakha & Bostwick, 1994).

Das Vorkommen von Paneth-Zell-ähnlichen Prostatazellen mit eosinophilen zytoplasmatischen Granula ist in benignen Prostatastrüben, in prostaticen intraepithelialen Neoplasien und in Prostatakrebs beschrieben worden. Die eigenständigen Zellen exprimieren neuroendokrine Marker, aber ihnen fehlt das Lysozym (Weaver et al., 1992). In einer Serie mit 25 Fällen hatten Paneth-Zell-ähnliche Prostatakarzinome häufig Makronukleoli (92%), ein basophiles Aussehen (88%), eine perineurale Invasion (72%) und eine nukleäre Stratifizierung (76%). Ferner war die Paneth-Zell-ähnliche neuroendokrine Differenzierung durch eine deutlich erkennbare Histomorphologie und *AURKA*-Amplifikation (45%) identifizierbar (Park et al., 2014).

Im Prostatakrebs kann Paneth-Zell-artige neuroendokrine Differenzierung zu sehen sein, die durch grobe eosinophilen zytoplasmatischen Granula charakterisiert ist. Anders als das typische Adenokarzinom der Prostata, hat die Paneth-Zell-ähnliche Variante kleine Zellkerne mit gesprenkeltem Chromatin. Nucleoli sind unauffällig oder fehlen ganz. An Stelle von Drüsen liegen eher Schnüre oder kompakte Nester vor, Paneth-Zell-ähnlicher Veränderung en können aussehen wie ein Gleason-Pattern 5. Doch trotz mit dieser Morphologie verhalten sie sich nicht wie hochgradige Tumore (So et al., 2014). Um das zu berücksichtigen, sollten Paneth-Zell-artige Bereiche des Tumors beim Gleason-Grading nicht berücksichtigt werden. Erfahrungsgemäß ist das klinische Gesamtergebnis der Patienten mit einem Adenokarzinom der Prostata und Paneth-Zell-ähnlichen Umformungen nur vom Stadium und Grad der typisch adenokarzinomtösen Bereiche abhängig (Shehabeldin & Ro, 2019).

Beschrieben wurde auch eine Variante mit Paneth-Zell-ähnlicher Veränderung, der die typischen eosinophilen Granula fehlen. Diese Variante kann erschwert von den echten Adenokarzinomzellen der Prostata zu unterscheiden sein. Allerdings sind das Fehlen hervorstechender Nucleoli, wie sie bei echten Adenokarzinomen der Prostata klassischerweise zu sehen sind, und eine fokale Präsenz von mehr typischen Paneth-Zell-ähnlichen Zellen mit beibehaltenen eosinophilen Granula nützliche Anhaltspunkte für die Identifizierung dieser Variante. Um dabei ein möglicherweise ungerechtfertigtes Upgrading zu vermeiden, sollte auf neuroendokrine Marker getestet werden (Shehabeldin & Ro, 2019).

In einer retrospektiven Kohortenstudie mit 80 Fällen Paneth-Zell-ähnlicher Differenzierungen war nur eine Minderheit mit einem herkömmlichem hochgradigen Adenokarzinom assoziiert und wurde nach der Behandlung progredient. Bei der Mehrheit Patienten waren günstige Befunde registriert worden. Das rechtfertigt die Einschätzung von Paneth-Zell-ähnli-

che Prostatakarzinomen als verhältnismäßig indolente Tumore, auch wenn gelegentlich Fälle vorkommen, in denen die Paneth-Zell-ähnliche Differenzierung einem Adenokarzinom mit dem Gleason-Score-Zellmuster 5 mit nur gelegentlicher Drüsenbildung gleicht (Salles et al., 2020).

Gut differenzierte neuroendokrine Tumore der Prostata (Karzinoide)

Gut differenzierter neuroendokriner Tumore der Prostata (echte Karzinoide) sind äußerst selten. Sie weisen die gleiche Morphologie von Karzinoid-Tumoren anderer Organe auf (Taher et al., 2021). Die Tumorzellen sind für neuroendokrine Marker immunreaktiv und negativ für Prostatamarker. Insbesondere bei jüngeren Patienten sollte die Diagnose eines Karzinoid-Tumors der Prostata den klinischen Verdacht eines multiplen endokrinen Neoplasie (MEN)-Syndroms aufkommen lassen (Priemer et al., 2016).

Der Tumor weist typischerweise fade, gleichförmige Zellen mit leichter Zellkernatypie auf, die Nester, Trauben, Schnüre oder Trabekel bilden können. Das Chromatin ist gesprenkelt, Mitosen sind selten und der Ki-67-Labeling-Index ist gering. Die Tumorzellen sind immunreaktiv für NE-Marker und negativ für Prostatamarker (Guo & Czerniak, 2023).

Im Vergleich zu den anderen neuroendokrinen Prostatakarzinomen (kleinzelliges, großzelliges Prostatakarzinom und Adenokarzinom mit neuroendokriner Differenzierung), haben Karzinoide der Prostata den niedrigsten proliferativen Index. Auch wenn sie als lokal fortgeschrittener Tumor, sogar mit regionalen Lymphknotenmetastasen auftreten können, haben gut differenzierte neuroendokrine Tumore der Prostata im Gegensatz zu den anderen neuroendokrinen Phänotypen eine günstige Prognose (Parimi et al., 2014).

Kleinzelliges Karzinom der Prostata

Die erstmalige Erwähnung des kleinzelligen/neuroendokrinen Prostatakarzinoms ist eine Fallbeschreibung aus dem Jahre 1977: Deren Angaben beziehen sich in erster Linie auf einen schlecht differenzierten, vermehrt ACTH enthaltenden Tumor, dessen histologische Merkmale denen eines "Haferzellkarzinoms" ähnlich wa-

ren (Wenk et al., 1977). Der Anteil kleinzelliger Prostatakarzinome an allen Prostatakrebsdiagnosen wird gewöhnlich mit 0,5–2% angegeben. Andererseits ließ eine schnelle Autopsiestudie von an kastrationsresistentem Prostatakrebs verstorbenen Männern auf ein relativ hohes Vorkommen von kleinzelligen Prostatakarzinomen (10–20%) schließen (Shah et al., 2004). Diesbezüglich wurde relativ früh registriert, dass der Tumor bei einigen Patienten mit konventionellem Adenokarzinom der Prostata nach hormonaler Therapie als kleinzelliges Karzinom wiederauftaucht (Yao et al., 2008; Teh et al., 2022).

Die Prostata ist der Ort, an dem extrapulmonale kleinzellige Karzinome am häufigsten vorkommen. Doch nur bei der Hälfte der Patienten mit kleinzelligem Prostatakarzinom wird dieses initial in reiner Form diagnostiziert (Huang et al., 2013). Mehrheitlich kommen kleinzellige Prostatakarzinome gemischt mit dem herkömmlichen Adenokarzinom der Prostata vor.

In der Literatur sind Berichte zu kleinzelligen Prostatakarzinomen im Wesentlichen auf Kasuistiken und kleine Fallserien beschränkt. Umfangreicher war alleinig die morphologische und immunhistochemische Analyse von 95 Fällen kleinzelliger Prostatakarzinome, die von Wang und Epstein (2008) in der Abteilung für Pathologie ihres Instituts, diagnostiziert worden waren. In 54 der 95 Fälle lagen reine kleinzellige Karzinome vor. Die übrigen Fälle waren mit Adenokarzinom der Prostata gemischt. In 61 Fällen, hatten die kleinzelligen Prostatakarzinome die klassische "Haferzell"-Morphologie. Bei der histologischen Untersuchung fand sich in 20,5% der Fälle mit Adenokarzinom-Komponente eine scharfe Abgrenzung zwischen kleinzelligem Karzinom und Adenokarzinom. Die übrigen Untersuchungen ergaben ein sukzessives Mischen beider Komponenten. In den Mischkarzinomen überwogen die kleinzelligen Karzinome (median 80% des Tumors); der Gleason-Score (GS) des Adenokarzinoms war in 85% der Fälle GS 8 oder darüber. Die Mehrheit (88%) der kleinzelligen Karzinome war für zumindest einen neuroendokrinen Marker positiv. In der kleinzelligen Komponente des Karzinoms waren 14/73 PSA-positiv (Wang & Epstein, 2008).

Im Unterschied zu Patienten mit einem Adenokarzinom der Prostata haben Patienten mit einem kleinzelligen Karzinom der Prostata für gewöhnlich kein erhöhtes Serum-PSA (Huang et al., 2013), und obwohl das Serum-PSA bei kleinzelligen Prostatakarzinomen, gemessen an der gesamten Krankheitslast überproportional niedrig ist, besteht dennoch die Neigung zur beschleunigten Progression. Wie auch das kleinzellige Lungenkarzinom kann das kleinzellige Prostatakarzinom zusammen mit paraneoplastischen Syndromen vorkommen. Aus klinischer Sicht bestehen insbesondere Verbindungen mit Sympto-

men, die mit beschleunigter Progression assoziiert sind (Bhandari et al., 2020).

Reine kleinzellige Prostatakarzinome (meist schlecht differenzierte neuroendokrine Karzinome) gelten als sehr aggressive Malignität. Sie gehören zu einem Spektrum aggressiver Varianten des Prostatakarzinoms (auch als anaplastische Tumore bekannt). Die meisten Patienten mit der Diagnose eines kleinzelligen Prostatakarzinoms stellen sich für gewöhnlich mit lokal invasiver (Blase oder Darm) Krankheit vor. Bei etwa 60% der Patienten lassen sich zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Metastasen in der Lunge, dem Gehirn, der Leber oder den Knochen nachweisen (Bhandari et al., 2020).

Eine univariate Analyse von 191 Patienten aus der Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Datenbank ließ erkennen, dass Prostatektomie mit Bestrahlungstherapie, ein Alter des Patienten von <60 Jahren, Metastasenfreiheit und die Mischung mit einem niedriggradigen Adenokarzinom jeweils günstige Prognosefaktoren waren. Die 1-, 2-, 3-, 4- und 5-Jahres Überlebensraten betrugen 47,9%, 27,5%, 19%, 17% bzw. 14,3% (Deorah et al., 2012).

Bei 38 Patienten mit kleinzelligem Prostatakrebs führte die Gabe eines durch Doxorubicin ergänzten Etoposid/Cisplatin-Regimes zu erhöhter Toxizität, ohne sich positiv auf das Behandlungsergebnis auszuwirken (Papandreou et al., 2002). Aufgrund seiner erhöhten Neigung zu okkulten Metastasen, wird das lokalisierte kleinzellige PCa aggressiv behandelt; meist mit einer multimodalen Therapie. Dieses Vorgehen ist in Übereinstimmung mit den Richtlinien zur Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms im Stadium Limited Disease, mit der Kombination aus Chemotherapie mit gleichzeitiger oder konsolidierender Strahlentherapie (Bhandari et al., 2020).

Großzellige Karzinome der Prostata

Als sehr seltene Entität kann das großzellige neuroendokrine Karzinom (LCNEC) der Prostata de novo oder nach langdauernder hormonaler Therapie eines Adenokarzinoms der Prostata auftreten. Vom LCNEC wird zu meist nur in spezifischen Fallberichten Kenntnis genommen. Bei einer Literatur-Recherche ließen sich 13 Fälle von De-novo-LCNEC der Prostata und 12 Fälle mit einem durch Transformation aus Adenokarzinomen nach hormonaler Therapie hervorgegangene ausfindig machen (Nguyen et al., 2024). Bei der Initialdiagnose hatten die Patienten mit De-novo-LCNEC im Mittel einen Serum-PSA-Spiegel von 24,6 ng/ml (median 5,5 ng/ml).

Deutlich niedrigere PSA-Werte wurden von den transformierten LCNEC berichtet. Der Mittelwert lag bei 3,3 ng/ml (median 0,05 ng/ml). Das Muster der Metastasierung ähnelte weitgehend dem beim Adenokarzinom der Prostata. Sechs von 23 Patienten hatten Hirnmetastasen (Nguyen et al., 2024).

Beim LCNEC handelt es sich um eine äußerst aggressive Varietät von Prostatakrebs. In einer klinik-pathologischen Analyse von 7 Fällen – davon 5 Fälle als Zufallsbefund bei palliativer transurethraler Resektion – kam es schnell zur Dissemination und bei metastasierter Krankheit im Mittel von 7 Monaten zum Tod (Evans et al., 2006). Die ungeachtet einer systemischen Chemotherapie schlechte Prognose bestätigt sich in einem Review aus 13 Studien mit 20 LCNEC-Patienten (Tu et al., 2019). Allerdings kann ein De-novo-Prostatakarzinom, das neben großzelligen neuroendokrinen Zellen auch Adenokarzinom-Bestandteile enthält, eher auf eine ADT ansprechen als ein reines De-novo- oder Post-ADT-LCNEC der Prostata. Das kann eine relativ gute Prognose nach sich ziehen (Fukagawa et al., 2022).

Therapievermittelter neuroendokriner Prostatakrebs (t-NEPC)

Auch wenn Patienten bei der Diagnose eines Prostatakarzinoms sehr selten mit der äußerst aggressiven kleinzelligen, neuroendokrinen Variante konfrontiert sind, entwickeln sich Adenokarzinome der Prostata in späteren Stadien der Krankheit als Resistenz gegenüber einer Behandlung mit Androgenrezeptor-Signalinhibitoren deutlich häufiger zu einem neuroendokrinen Karzinom (treatment emergent neuroendocrine carcinoma [t-NEPC]). Dabei umfasst der Begriff 'NEPC' für gewöhnlich sowohl Karzinome mit kleinzelliger Morphologie als auch Tumore mit gemischt kleinzelliger und Adenokarzinom-Morphologie (Conteduca et al., 2019). Solch aggressive PCa-Varianten mit Merkmalen einer NED traten in jüngerer Zeit vermehrt in Erscheinung. Als Erklärung für diese Entwicklung, wird die verbreitete Anwendung der gegen den Androgenrezeptor-Signalweg gerichteten neueren Therapien gesehen. Denn auch bei anfangs gutem Ansprechen auf eine Hormonbehandlung wird fortgeschrittener Prostatakrebs letztendlich therapieresistent und erfordert potentere Vorgehensweisen, von denen abzusehen ist, dass sie zu einem weiteren Anwachsen der NEPC führen werden (Merkens et al., 2022). Auf die Behandlung mit Androgenrezeptor-Signalinhibitoren zurückzuführender transdifferenzierter t-NEPC wurde bei bis zu 17%

der Patienten mit mCRPC nach der Behandlung mit neuen Hormontherapien oder Taxan-Chemotherapie gefunden (Aggarwal et al., 2018; Kench et al., 2022). In Autopsie-Studien wiesen sogar bis zu 25% der Patienten, die an CRPC gestorben waren, Merkmale eines t-NEPC auf (Aparicio et al., 2013).

Klinische Charakteristika des t-NEPC: Als hauptsächlich klinische Merkmale des t-NEPC wurden voluminöse Läsionen ausschließlich viszeraler oder überwiegend lytischer Knochenmetastasen beschrieben. Charakteristisch sind die im Verhältnis zur Tumorlast niedrigen bis fehlenden PSA-Spiegel oder eine kurze Ansprechdauer auf die Androgendeprivationstherapie beschrieben (Aparicio et al., 2013; Qi et al., 2023). Das t-NEPC kann mit verschiedenen paraneoplastischen Syndromen assoziiert sein; vor allem Hyperkalzämie, Lambert-Eaton Syndrom, Cushing-Syndrom und unzureichende Sekretion von antidiuretischem Hormon (Clermont et al. 2019).

In einer Metaanalyse aus Literatur-Daten ermittelten Wang et al. (2014) bei 123 t-NEPC-Patienten die Zeit von der Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms bis zur Entwicklung eines neuroendokrinen Tumors von 20 Monaten und eine Überlebenszeit von 7 Monaten danach. Bei Patienten mit NEPC ist kein Benefit von der Behandlung mit AR-Signalinhibitoren zu erwarten. Klinische Daten weisen sogar darauf hin, dass bereits vor der Diagnose eines t-NEPC das Ansprechen auf AR-Inhibitoren eingeschränkt war (Conteduca et al., 2019). Die frühzeitige Identifizierung der Fälle, in denen sich ein t-NEPC entwickelt, kann dabei helfen, informiert zu potenziell aggressiven Behandlungsstrategien überzugehen.

–wird fortgesetzt–

Adlakha H, Bostwick DG, 1994. Paneth cell-like change in prostatic adenocarcinoma represents neuroendocrine differentiation: Report of 30 cases. *Hum Pathol* 25:135–139.

Aggarwal R, Zhang T, Small EJ, Armstrong AJ, 2014. Neuroendocrine prostate cancer: Subtypes, biology, and clinical outcomes. *JNCCN* 12: 719–726.

Aggarwal R, Huang J, Alumkal JJ, et al. 2018. Clinical and genomic characterization of treatment-emergent small-cell neuroendocrine prostate cancer: A multi-institutional prospective study. *J Clin Oncol* 36:2492–2503.

Aparicio AM, Harzstark AL, Corn PG, et al. 2013. Platinum-based chemotherapy for variant castrate-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 19:3621–3630.

Bhandari R, Thomas TV, Giri S, et al. 2020. Small cell carcinoma of the prostate: A case report and review of the literature. *Cureus* 12: e7074.

Butler W, Huang J, 2021. Neuroendocrine cells of the prostate: Histology, biological functions, and molecular mechanisms. *Prec Clin Med* 4: 25–34.

Clermont P-L, Ci X, Pandha H, et al. 2019. Treatment-emergent neuroendocrine prostate cancer: molecularly driven clinical guidelines. *Int J Endo Oncol* 6, IJE20.

Conteduca V, Oromendia C, Eng KW, et al. 2019. Clinical features of neuroendocrine prostate cancer. *Eur J Cancer* 121:7–18.

Deorah S, Rao MB, Raman R, et al. 2012. Survival of patients with small cell carcinoma of the prostate during 1973–2003: a population-based study. *BJU Int* 109:824–830.

Fine SW, 2018. Neuroendocrine tumors of the prostate. *Mod Pathol* 31: S122–S132.

Fukagawa E, Takeshi Yuasa T, Inamura K, et al. 2022. De novo large-cell neuroendocrine carcinoma of the prostate: A case report and literature review. *IJU Case Rep* 5:505–510.

Guo CC, Czerniak B, 2023. Updates of prostate cancer from the 2022 world health organization classification of the urinary and male genital tumors. *JCTP* 3:26–34.

Huang I-S, Huang WJS, Lin ATL, Chen K-K, 2013. Small cell carcinoma of the prostate: Three case reports and a literature review. *Urol Sci* 24: 131–135.

Kench JG, Amin MB, Berney DM et al. 2022. WHO Classification of Tumours fifth edition: evolving issues in the classification, diagnosis, and prognostication of prostate cancer. *Histopathology* 81:447–458.

Krauss DJ, Amin M, Stone B, et al. 2014. Chromogranin a staining as a prognostic variable in newly diagnosed Gleason score 7–10 prostate cancer treated with definitive radiotherapy. *Prostate* 74:520–527.

Merkens L, Sailer V, Lessel D, et al. 2022. Aggressive variants of prostate cancer: underlying mechanisms of neuroendocrine transdifferentiation. *J Exp Clin Cancer Res* 41:46.

Nguyen N, Franz 2nd RD, Mohammed O, et al., 2024. A systematic review of primary large cell neuroendocrine carcinoma of the prostate. *Front Oncol* 14:1341794.

Papandreou CN, Daliani DD, Thall PF, et al. 2002. Results of a Phase II Study With Doxorubicin, Etoposide, and Cisplatin in Patients With Fully Characterized Small-Cell Carcinoma of the Prostate. *J Clin Oncol* 20:3072–3080.

Parimi V, Goyal R, Poropatich K, Yang XJ, 2014. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer: a review. *Am J Clin Exp Urol* v.2(4).

Priemer DS, Montironi R, Wang L, et al. 2016. Neuroendocrine tumors of the prostate: Emerging insights from molecular data and updates to the 2016 World Health Organization classification. *Endocr Pathol* 27: 123–135.

Park K, Chen Z, MacDonald TY, et al. 2014. Prostate cancer with Paneth cell-like neuroendocrine differentiation has recognizable histomorphology and harbors AURKA gene amplification. *Hum Pathol* 45: 2136–2143.

Qi X, Zhang Z-F, Gao X-S, 2023. Treatment-related neuroendocrine prostate cancer managed with partial stereotactic ablative radiotherapy (P-SABR) for long-term survival: a case series. *Transl Androl Urol* 12: 128–138.

Salles DC, Mata DA, Epstein JI, 2020. Significance of Paneth cell-like differentiation in prostatic adenocarcinoma: a retrospective cohort study of 80 cases. *Hum Pathol* 102:7–12.

Shah RB, Mehra R, Chinnaiyan AM, et al. 2004. Androgen-independent prostate cancer is a heterogeneous group of diseases: lessons from a rapid autopsy programme. *Cancer Res* 64:9209–9216.

Shehabeldin AN, Ro JY, 2019. Neuroendocrine tumors of genitourinary tract: recent advances. *Ann Diagn Pathol* 42:48–58.

So JS, Gordetsky J, Epstein JI, 2014. Variant of prostatic adenocarcinoma with Paneth cell-like neuroendocrine differentiation readily misdiagnosed as Gleason pattern 5. *Hum Pathol* 45:2388–2393.

Taher A, Jensen CT, Yedururi S, et al. 2021. Imaging of neuroendocrine prostatic carcinoma. *Cancers* 13, 5765.

Teh S, Inn FX, Rizuana IH, Muhaizan W, 2022. A rare case of prostate neuroendocrine tumor: A case report. *Front Oncol* 12, 2022.

Terry S, Beltran H, 2014. The many faces of neuroendocrine differentiation in prostate cancer progression. *Front Oncol* 4: 60.

Tu X, Chang T, Nie L, et al. 2019. Large cell neuroendocrine carcinoma of the prostate: a systematic review and pooled analysis. *Urol Int* 103: 383–390.

Wang W, Epstein JI, 2008. Small cell carcinoma of the prostate. A morphologic and immunohistochemical study of 95 cases. *Am J Surg Pathol* 32:65–71.

Wang HT, Yao YH, Li BG, et al. 2014. Neuroendocrine prostate cancer (NEPC) progressing from conventional prostatic adenocarcinoma: factors associated with time to development of NEPC and survival from NEPC diagnosis—a systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol* 32: 3383–3390.

Weaver MG, Abdul-Karim FW, Srigley J, et al. 1992. Paneth cell-like change of the prostate gland. A histological, immunohistochemical, and electron microscopic study. *Am J Surg Pathol* 16:62–8.

Wenk RE, Bhacavan BS, Levy R, et al. 1977. Ectopic ACTH, prostatic oat cell carcinoma, and marked hypernatremia. *Cancer* 40:773–778.

Yao JL, Huang J, di Sant'Agnese PA, 2008. Small cell carcinoma of the prostate. *Diagn Histopathol* 14:117–121.

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, eindruckbares 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, 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 Hämokrits, Anstieg der Erythrozyten, Anstieg von Hämoglobin; Gewichtszunahme; Hitzewallung; Akne; Anstieg des prostataspezifischen Antigens, abnormaler Untersuchungsbefund der Prostata, benigne Prostatahyperplasie; versch. Arten von Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen, Beschwerden, Pruritus, Rötung, Hämatome, 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 Leberfunktionstests, Anstieg der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; Alopezie, Erythem, Hautausschlag einschl. papulöser Hautausschlag, Pruritus, trockene Haut; Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelstörung (Muskelkrampf, Muskelschmerzen), Steifigkeit in der Skelettmuskulatur, Anstieg der Kreatinphosphokinase im Blut; Abnahme des Harnflusses, Harnverhalten, Harnwegsstörung, Nykturie, Dysurie; Prostatadysplasie, 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 Unterbrechung od. Verminderung der Spermatogenese und Abnahme der Hodengröße. Eine Testosteronersatztherapie bei Hypogonadismus kann in seltenen Fällen schmerzhaftes 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

Effektivität eines Hydrogel-Abstandhalters zur Verbesserung der Lebensqualität bei PCa-Patienten

Unter Verwendung von Propensity Score Matching wurde bei Prostatakrebspatienten, die sich einer Low-Dose-Rate-Brachytherapie (LDR-BT) alleine oder in Kombination mit intensitätsmodulierter Strahlentherapie (IMRT) unterzogen, die Effektivität eines Hydrogel-Abstandhalters zur Verbesserung einer urinären, sexuell, hormonell oder durch Reizdarmsyndrom beeinträchtigten Lebensqualität bewertet.

• Bei Patienten, die sich der LDR-BT alleine unterziehen, kann ein Hydrogel-Abstandhalter eine sexuell, durch Blasenprobleme oder Reizdarmsyndrom beeinträchtigte QOL nicht verbessern.

• Andererseits kann ein Hydrogel-Abstandhalter bei Patienten, die sich der LDR-BT in Kombination mit IMRT unterziehen, die aufgrund Reizdarm eingeschränkte QOL verbessern; nicht aber die sexuell oder urinär verursachte Beeinträchtigung der QOL.

In der Studie wurden Daten von Patienten mit Prostatakrebs analysiert, die sich der LDR-BT alleine oder einer LDR-BT in Kombination mit IMRT jeweils mit oder ohne einem Hydrogel-Abstandhalter unterzogen hatten. Die Bewertung der Lebensqualität (QOL) wurde mittels Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) Fragebögen zu Baseline und 1, 3, 6, 12 und 24 Monate nach der Implantation durchgeführt.

Von 368 Patienten, die sich der LDR-BT unterzogen, erhielten 256 einen Hydrogel-Abstandhalter (LDR-BT alleine: 186, LDR-BT in Kombination mit IMRT: 70). Mit Propensity-Score-Matching wurden unter den Patienten ohne einen Hydrogel-Abstandhalter 186 bzw. 70 Patienten ermittelt, die sich der LDR-BT alleine und der LDR-BT in Kombination mit IMRT unterzogen hatten.

Bei den Patienten mit alleiniger LDR-BT, war das Rektalvolumen (ml), das mit 100% der verschriebenen Dosis bestrahlt wurde (Rektum V100), in der Gruppe mit Abstandhalter signifikant kleiner als in der Gruppe ohne Abstandhalter. Prostata, Urethra und Bulbus penis wurden in den Gruppen mit und ohne Abstandhalter nicht mit signifikant unterschiedlichen Dosen bestrahlt. Die Veränderungen der Scores für die urinäre, enterale, sexuelle und hormonelle Domäne waren zwischen den Gruppen mit und ohne Abstandhalter von Baseline bis 1, 3, 6, 12 und 24 Monate nach der LDR-BT alleine nicht signifikant unterschiedlich.

Bei den Patienten mit der LDR-BT in Kombination mit IMRT, war das Rektum V100 in der Gruppe mit versus ohne Abstandhalter signifikant niedriger (median [IQR]: 0,0

ml vs. 0,015 ml, $p < 0,001$). Prostata, Urethra und Bulbus penis wurden in den Gruppen mit und ohne Abstandhalter nicht mit signifikant unterschiedlichen Dosen bestrahlt. Die Veränderungen der Scores in der urinären ($p = 0,07$), der sexuellen ($p = 0,18$), und der hormonellen ($p = 0,40$) Domäne waren zwischen den Gruppen mit und ohne Abstandhalter von Baseline bis 1, 3, 6, 12 und 24 Monate nach der LDR-BT nicht signifikant verschieden. Die Veränderungen des Scores der Reizdarm-Domäne waren mit Abstandhalter signifikant ($p < 0,001$) geringer als ohne Abstandhalter. *Red. ◀*

Nakai Y, Tanaka N, Asakawa I, et al. 2024. Efficacy of a hydrogel spacer for improving quality of life in patients with prostate cancer undergoing low-dose-rate brachytherapy alone or in combination with intensitymodulated radiotherapy: An observational study using propensity score matching. Prostate 84: 1104–1111.

Einfluss präoperativer LUTS auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie

Bei Prostatakrebspatienten sollten die Auswirkungen präoperativer Symptome des unteren Harntrakts (LUTS) auf die langfristige gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL) bis zu 10 Jahre nach radikaler Prostatektomie (RP) bewertet werden.

• Bei Prostatakrebspatienten mit LUTS verbesserte sich die HRQOL nach der radikalen Prostatektomie.

• Beim langfristigen Follow-up war die HRQOL der von Patienten ohne präoperative LUTS vergleichbar.

In der prospektiven institutionellen Datenbank wurden von 6.487 mit RP behandelten Patienten 2.727 mit präoperativen LUTS (IPSS ≥ 8) identifiziert. Mit 1:1 Propensity-Score (PS)-Matchinganalyse wurde eine Kohorte mit LUTS und eine ohne LUTS (jeweils $n = 1.528$) gebildet. Primärer Endpunkt war die HRQOL. Das mediane Follow-up betrug 48 Monate.

Der Unterschied bei der allgemeinen HRQOL zwischen der LUTS- und der Ohne-LUTS-Kohorte verschwand postoperativ (65,7 vs.

67,8; $p = 0,037$). Von den Patienten der LUTS-Kohorte erfuhr 41% eine perioperative Verbesserung des globalen Gesundheitsstatus (GHS) vs. 25% der Patienten der Ohne-LUTS-Kohorte ($p < 0,001$). Für die perioperative Verschlechterung des GHS wurden entsprechend 43% bzw. 53% registriert ($p < 0,001$). Beim langfristigen Follow-up war die allgemeine HRQOL zwischen beiden Subkohorten vergleichbar; ohne signifikanten Unterschied im mittleren GHS von 36 Monate bis 120 Monate nach der RP (P-Bereich .716–.876).

Die Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient ergab eine signifikante positive Korrelation zwischen dem präoperativen IPSS und perioperativen Verbesserung des GHS (Δ GHS) (Korrelationskoeffizient 0,169, $p < 0,001$). Diese Ergebnisse galten auch beim langfristigen Follow-up mit einer signifikant positiven Korrelation zwischen präoperativem IPSS und dem Unterschied zwischen präoperativer GHS und dem GHS beim maximalen Follow-up (Korrelationskoeffizient 0,104, $p = 0,036$). Multivariable lineare Regressionsanalyse ergab

einen höheren präoperativen IPSS als einen unabhängigen Prädiktor für eine erhöhte perioperative Verbesserung des GHS ($p < 0,001$). Ein erhöhter präoperativer Score des ICIQ-Kontinenzfragebogens wurde als ein unabhängiger Prädiktor für eine geringere perioperative Verbesserung des GHS erkannt ($p < 0,001$).

LUTS und funktionelles Ergebnis

Präoperativ gaben 46,1% der Patienten in der LUTS-Kohorte und 43,1% aus der Ohne-LUTS-Kohorte einen IIEF >18 an ($p < 0,001$). Auch die mittleren postoperativen IIEF-5-Scores unterschieden sich zwischen beiden Kohorten nicht (3,2 vs. 3,3). Beim mittelfristigen Follow-up bis 48 Monate nach der RP

ließ sich ein Trend zu besseren IIEF-5-Scores feststellen. Beim langfristigen Follow-up (60 und 120 Monate nach der RP) wurde kein signifikanter Unterschied registriert.

Die mittleren präoperativen ICIQ-Scores unterschieden sich zwischen beiden Kohorten nicht signifikant (0,5 vs. 1,9, $p = 0,061$). Die mittleren postoperativen ICIQ-Scores waren in der LUTS-Kohorte signifikant höher als in der Ohne-LUTS-Kohorte (9,6 vs. 8, $p < 0,001$).

Die mediane Zeit bis zur wiederhergestellten Kontinenz war in der LUTS-Kohorte signifikant länger als in der Ohne-LUTS-Kohorte (6 vs. 5 Monate, $p = 0,015$). Die langfristigen

Kontinenzraten unterschieden sich zwischen beiden Kohorten jedoch nicht signifikant (95,6 vs. 96,6%, nach 60 Monaten; 95,4% vs. 96,4% nach 120 Monaten).

Zwischen den beiden Kohorten bestand ein bedeutsamer Unterschied beim 5-Jahre biochemischem rezidivfreien Überleben (72% vs. 67%, $p = 0,011$). Die 5-Jahres-Raten des metastasenfreien Überlebens waren jedoch zwischen beiden Kohorten vergleichbar (76% vs. 76%). **Red.** ◀

Westhofen T, Feyerabend E, Buchner A, et al. 2024. Impact of Preoperative LUTS on Health-related Quality of Life Following Radical Prostatectomy: A Propensity Score Matched Longitudinal Study. UROLOGY doi: 10.1016/j.urology.2024.04.020. Online ahead of print.

• Die radikale Prostatektomie ist eine effiziente Option, um zugleich Prostatakrebs wie auch LUTS zu behandeln.

Prospektive Beurteilung des Prostata-Mikrobioms in malignem und benignem Gewebe aus transperinealer Biopsie

Bislang war die Mikroflora des Prostatagewebes nur in wenigen Studien analysiert worden. Allerdings waren deren Ergebnisse durch mögliche Kontamination bei transrektaler Biopsie nur bedingt aussagekräftig. Alternativ kann die transperineale Prostatabiopsie eine fäkale Kreuzkontamination vermeiden. In dieser Studie sollte das Prostata-Mikrobiom mittels transperinealer Biopsie charakterisiert werden.

Patienten mit klinischem Verdacht auf Prostatakrebs, die zur transperinealen mit Magnetresonanztomographie (MRT)-geleiteter Prostatabiopsie vorgesehen waren, wurden prospektiv aufgenommen. Patienten wurden ausgeschlossen, wenn zuvor bereits Prostatakrebs vorlag, oder sie innerhalb von 30 Tagen vor der Biopsie Antibiotika angewendet haben. Das Gewebe wurde von den MRT-Zielläsionen und der nicht-neoplastischen Übergangszone entnommen. Bakterien wurden mittels 16S ribosomaler RNA-Gensequenzierung identifiziert.

Die Studie umfasste insgesamt 42 Patienten. Bei allen Patienten wurde ein Dammabstrich durchgeführt und Gewebe aus der Übergangszone (Kontrolle) und zumindest einer Zielläsion gewonnen. Von 22 Patienten lagen vor und nach der Biopsie Urinproben vor. Bei der pathologischen Analyse bestätigte sich in 32

Fällen Prostatakrebs. Neun Patienten hatten bereits mehr als 1 Jahr zuvor eine transrektale Prostatabiopsie.

Bei den 42 individuellen Mikrobiomen der Perinealhaut wurde eine relativ hohe Abundanz der zu erwartenden Genera *Corynebacterium* und *Staphylococcus* nachgewiesen. Verschiedene Ziele desselben Teilnehmers hatten oft unterschiedliche Zusammensetzungen. Die Zusammensetzung der Kontroll-Mikrobiome aus der Übergangszone wiesen Ähnlichkeiten mit denen der Zielgewebe auf. Die perinealen Mikrobiome stellten sich im Vergleich zum Mikrobiom des Prostatagewebes als ungleich heraus.

Die Mikrobiome der perinealen Kontrollen unterschieden sich signifikant von denen aller Proben. Auch die Mikrobiome des Urins unterschieden sich signifikant von denen der Gewebearten. Dagegen unterschieden sich die Gewebe-Mikrobiome nicht.

Die Beta-Diversitätsanalyse zeigte, dass sich die Kontrolle vom Perineum von der Kontrolle aus der Übergangszone (PERMANOVA, $p = 0,01$) und dem Zielgewebe (PERMANOVA, $p = 0,01$) unterscheidet. Zudem unterschied sich der Urin beider Gewebetypen ($p = 0,01$). Demgegenüber zeigten Beta-Diversitätsanalysen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Mikrobiota der transitionellen Kontrollzone und den Zielgeweben (permutationelle multivariate Varianzanalyse, $p = 0,5$).

Bei Patienten mit oder ohne Krebs gab es keine einzig und allein vorhandenen Taxa zwischen dem Urin vor und nach der Biopsie. Die Beta-Beta-Diversitätsindices ergaben keine Unterschiede zwischen Urin vor und nach der Biopsie (permutationelle multivariate Varianzanalyse, $p = 1$). **Red.** ◀

Chen VS, James C, Khemman M, et al. 2024. A prospective evaluation of the prostate microbiome in malignant and benign tissue using transperineal biopsy. Prostate 84:1251–1261.

• Als stringente Methode zur besseren Charakterisierung des Prostata-Mikrobioms mit begrenzter Kontamination wurde die transperineale Biopsie angewendet.

Patientenrechte: Formelle Aufklärungsaspekte – Part II

Nachdem im vorherigen Heft der Auftakt zu einer Reihe von Beiträgen über formelle Aufklärungsaspekte erfolgt ist, soll daran mit dem nächsten Teil angeknüpft werden. Gegenstand der folgenden Überlegungen ist dabei insbesondere der zeitliche Zusammenhang von Aufklärung, Einwilligung und Eingriff.

2. Zeitlicher Aspekt

Nicht bloß die Delegation der Aufklärungspflicht, um die es am Ende des vorherigen Beitrags ging, treibt die Praxis immer wieder um. Von ebenso großer Praxisrelevanz ist der zeitliche Aspekt zwischen Aufklärung und Einwilligung, der im eng bzw. minutiös (durch-)getakteten Klinikalltag bei Operationsplanung und -vorbereitung ganz sicher nicht aus dem Blick geraten darf. Dabei haben sich in der Praxis unterschiedliche Vorgehensweisen etabliert: Zuweilen erfolgt die Aufklärung erst nach der stationären Aufnahme am Vortag der Operation, während sie in anderen Fällen bereits einige Tage zuvor ambulant erfolgt, wobei wiederum in beiden Konstellationen die Einwilligung regelmäßig unmittelbar nach der Aufklärung eingeholt wird. Die weiteren Überlegungen werden zeigen, ob diese Verfahrensweisen den gesetzlichen bzw. höchstrichterlichen Vorgaben genügen.

a) Ausgangspunkt

Der gesetzliche Ausgangspunkt ist dabei klar: Gemäß § 630d Abs. 1 BGB bedarf es der Einwilligung in einen medizinischen Eingriff „vor“ seiner Durchführung. Gemäß § 630d Abs. 2 BGB ist „vor der Einwilligung“ wiederum eine entsprechende Aufklärung über die ärztliche Intervention vonnöten, ohne dass er weitere Vorgaben für den genauen zeitlichen Zusammenhang zwischen Einwilligung und (vorheriger) Aufklärung einerseits sowie Einwilligung und (späterem) Eingriff andererseits macht. Hierzu verhält sich aber § 630e Abs. 2 Satz 1 Nr. 2 BGB: Danach muss die Aufklärung „so

rechtzeitig erfolgen, dass der Patient seine Entscheidung über die Einwilligung wohlüberlegt treffen kann.“

Dadurch will der Gesetzgeber – nach seinen einschlägigen Motiven [Bundestags-Drucksache 17/10488 S. 25 oben] – sicherstellen, dass der Patient „durch eine eingehende Abwägung der für und gegen die Maßnahme sprechenden Gründe seine Entscheidungsfreiheit und damit sein Selbstbestimmungsrecht in angemessener Weise wahren kann.“ Dabei können wiederum, weil sich starre Fristen für die Zeit zwischen Aufklärung und Einwilligung nicht pauschal festlegen lassen, „viele verschiedene Aspekte zu berücksichtigen sein, die im jeweiligen Einzelfall zu sehr unterschiedlichen Fristen führen können, die zwischen Aufklärung, Einwilligung und Beginn der Maßnahme liegen sollten.“

b) Zeitpunkt der Einwilligung

Mehr erfährt man freilich nicht über die normativen Anforderungen an die Zeitspanne zwischen Aufklärung und Einwilligung bzw. Einwilligung und Eingriff. Aber man muss ganz sicher nicht neben Medizin noch Rechtswissenschaften studiert haben, um als Mediziner zu erkennen, dass eine mehrere Tage vor der Operation überlassene, aber im Einzelnen nicht weiter besprochene und erst nach gewissem Drängen der Ärzte auf dem Weg zum Operationssaal nach Verabreichung einer Beruhigungsspritze unterschriebene Einwilligungserklärung unwirksam ist [BGH, Urt. vom 17. Februar 1998 – Az.: VI ZR 42/97]. Ohne an die Floskel vom Arzt als schlimmsten Patienten – und vom Anwalt als schlimmsten Mandanten – erinnern zu wollen, fragt man sich unweigerlich, ob es einem Mediziner gefallen würde, wenn er als Patient derart von Kollegen behandelt wird.

Diesen – zugegebenermaßen krassen – Fall hatte der Gesetzgeber offensichtlich im Blick, wenn es in der Begründung zu § 630e Abs. 2 Satz 1 Nr. 2 BGB heißt, dass nicht angenommen werden kann, „dass dem Patienten ausreichend Zeit für seine Entscheidung eingeräumt“ worden ist,

wenn „zwischen dem Beginn der Aufklärung und der Einleitung der Narkose etwa nur eine halbe Stunde liegt“ [Bundestags-Drucksache 17/10488 S. 25 oben]. Vielmehr muss eine gewisse Zeit zwischen Einwilligung und medizinischer Intervention liegen, schon um die in § 630d Abs. 3 BGB vorgesehene Möglichkeit des Widerrufs der Einwilligung in den Eingriff nicht zu konterkarieren.

c) Zeitpunkt der Aufklärung

Probleme macht freilich weniger der Zeitraum zwischen Einwilligung und Eingriff, sondern mehr die Zeitspanne zwischen Aufklärung und Einwilligung, derer sich § 630e Abs. 2 Satz 1 Nr. 2 BGB unmittelbar annimmt. Weil bei seiner Exegese auf einschlägige frühere Rechtsprechung rekurriert werden kann, lohnt sich ein Blick zurück. Insofern hat der BGH bereits 2003 judiziert [BGH, Urt. vom 25. März 2003 – Az.: VI ZR 131/02], dass „bei stationärer Behandlung eine Aufklärung erst am Tag des Eingriffs grundsätzlich verspätet“ ist. Für die in solchen Fällen übliche Aufklärung am Vortag bzw. Vorabend der Operation heißt es weiter, dass sie je „nach den Vorkenntnissen des Patienten von dem bevorstehenden Eingriff [...] grundsätzlich genügen [kann], wenn sie zu einer Zeit erfolgt, zu der sie dem Patienten die Wahrung seines Selbstbestimmungsrechts erlaubt [...]. Hingegen reicht es bei normalen ambulanten und diagnostischen Eingriffen grundsätzlich aus, wenn die Aufklärung am Tag des Eingriffs erfolgt. Auch in solchen Fällen muß jedoch dem Patienten bei der Aufklärung über die Art des Eingriffs und seine Risiken verdeutlicht werden, daß ihm eine eigenständige Entscheidung darüber, ob er den Eingriff durchführen lassen will, überlassen bleibt.“

Freilich ist Vorsicht geboten: Schließlich kann „ein Patient auch bei Aufklärung am Vorabend einer Operation in der Regel mit der Verarbeitung der ihm mitgeteilten Fakten und der von ihm zu treffenden Entscheidung überfordert sein, wenn er – für ihn überraschend – erstmals aus dem späten Aufklärungsgespräch von gravie-

renden Risiken des Eingriffs erfährt, die seine persönliche zukünftige Lebensführung entscheidend beeinträchtigen können.“ Zugleich heißt es noch, „daß sogar bei größeren ambulanten Eingriffen mit beträchtlichen Risiken eine Aufklärung erst am Tag des Eingriffs nicht mehr rechtzeitig sein dürfte, zumal solchen Operationen gewöhnlich Untersuchungen vorangehen, in deren Rahmen die erforderliche Aufklärung bereits erteilt werden kann [...]“. Damit ist über umfangreiche und risikoreiche Operationen mit möglichen irreversiblen Folgen von nicht unerheblichem Gewicht nicht erst am Vortag der Operation aufgeklärt werden, und zwar unabhängig davon, ob sie stationär oder ambulant erfolgen.

Überhaupt stellt sich die Frage, ob eine Aufklärung einige Tage vor der Operation nicht generell die juristisch bessere Option ist. Theoretisch besteht zwar bei einem zu großen zeitlichen Abstand zwischen Aufklärung, Einwilligung und Eingriff die Gefahr, dass etwas in Vergessenheit gerät, und damit die Gefahr, dass Aufklärung und Einwilligung bis zum Eingriff „entaktualisiert“ sind. Aber bei einigen wenigen Tagen besteht sie ganz sicher nicht, zumal der BGH dafür nicht einmal einen Monat hat genügen lassen [BGH, Urt. vom 28. Januar 2014 – Az.: VI ZR 143/13]. Eher stellt sich die gegenteilige Frage, ob eine unmittelbar nach der Aufklärung erteilte Einwilligung zum erst Tage später stattfindenden Eingriff „wohlüberlegt“ im Sinne von § 630e Abs. 2 Satz 1 Nr. 2 BGB ist oder hierfür nicht vielmehr eine Bedenkzeit im Sinne einer „Sperrfrist“ zwischen Aufklärung und Einwilligung vonnöten ist.

Damit sah sich der BGH erst kürzlich befasst [BGH, Urt. vom 20. Dezember 2022 – Az.: VI ZR 375/21 sowie ferner BGH, Urt. vom 21. November 2023 – Az.: VI ZR 380/22]: Danach sieht § 630e Abs. 2 Satz 1 Nr. 2 BGB „keine vor der Einwilligung einzuhaltende «Sperrfrist» vor, deren Nichteinhaltung zur Unwirksamkeit der Einwilligung führen würde; sie enthält kein Erfordernis, wonach zwischen Aufklärung und Einwilligung ein bestimmter Zeitraum liegen müsste [...]“. Vielmehr fordert die Bestimmung eine Aufklärung, die die Möglichkeit zu einer reflektierten Ent-

scheidung gewährleistet [...]. Entscheidend ist, ob der Patient unter den jeweils gegebenen Umständen ausreichend Gelegenheit hat, innerlich frei darüber zu entscheiden, ob er sich der beabsichtigten medizinischen Maßnahme unterziehen will oder nicht [...]. Sieht er sich bereits nach dem Aufklärungsgespräch zu einer wohlüberlegten Entscheidung in der Lage, ist es sein gutes Recht, die Einwilligung sofort zu erteilen. Wünscht er dagegen noch eine Bedenkzeit, so kann von ihm grundsätzlich erwartet werden, dass er dies gegenüber dem Arzt zum Ausdruck bringt und von der Erteilung einer – etwa im Anschluss an das Gespräch erbetenen – Einwilligung zunächst absieht [...]. Tut er dies nicht, so kann der Arzt grundsätzlich davon ausgehen, dass er keine weitere Überlegungszeit benötigt. Eine andere Beurteilung ist allerdings – sofern medizinisch vertretbar – dann geboten, wenn für den Arzt erkennbare konkrete Anhaltspunkte dafür gegeben sind, dass der Patient noch Zeit für seine Entscheidung benötigt. Solche Anhaltspunkte können beispielsweise in einer besonders eingeschränkten Entschlusskraft des Patienten liegen [...]. Gleiches gilt, wenn dem Patienten nicht die Möglichkeit gegeben wird, weitere Überlegungszeit in Anspruch zu nehmen. Das ist etwa – von medizinisch dringenden Behandlungsmaßnahmen abgesehen – dann anzunehmen, wenn der Patient zu einer Entscheidung gedrängt oder »überfahren« wird.“

d) Fazit

Kurzum: Wenngleich der Gesetzgeber die Aufklärung am Vortag von Eingriffen für regelmäßig ausreichend hält [Bundestags-Drucksache 17/10488 S. 25], sollte sie dennoch besser einige Tage zuvor erfolgen. Diese Vorgehensweise erweist sich als juristisch bessere Option, weil im Zweifel rechtzeitig aufgeklärt wurde und man von Rechts wegen nicht darüber zweifeln bzw. sinnieren muss, ob die Operationsrisiken derart hoch sind, dass darüber nicht erst am Vortag aufgeklärt werden darf, weil man es schließlich ohnehin einige Tage zuvor getan hat.

Über chirurgische Risiken eines Eingriffs, insbesondere wenn sie gravierend

und damit von entscheidender Bedeutung für die persönliche zukünftige Lebensführung des konkreten Patienten sind, sollten (Krankenhaus-)Ärzte von daher einige Tage vor der Operation aufklären und am Ende des Gesprächs die darin besprochenen Aufklärungs- und Einwilligungsformulare überreichen, die mündliche Informationen aber keinesfalls überflüssig machen, sondern auf die lediglich „ergänzend [...] Bezug genommen werden“ darf (§ 630e Abs. 2 Satz 1 Nr. 1 BGB und dazu sogleich). Damit zu verbinden ist der Hinweis, dass Nachfragen des Patienten erwünscht sind, sowie die Bemerkung, dass man die Formulare in Ruhe durchlesen und unterschreiben zur Aufnahme auf Station mitbringen solle, die üblicherweise am Vortag der Operation erfolgt. Wenn der Patient in diesem Sinne verfährt, ist die Einwilligung regelmäßig wirksam, ohne dass damit überspannte Anforderungen an Kliniken verbunden sein sollten. Wenn er sie ungeachtet der vom Arzt gemachten Bemerkung unmittelbar nach der – inhaltlich natürlich korrekten – Aufklärung erteilt, ist sie nach besagtem BGH-Urteil ebenfalls wirksam. Im Übrigen kann man über die Risiken der Narkose nach wie vor am Vortag der Operation aufklären. Überspannte Anforderungen an Kliniken und deren Organisation dürfen damit nicht verbunden sein. Wenn es sich im Klinikalltag freilich etabliert hat, erst am Vortag der Operation in toto aufzuklären, muss man davon aber nicht zwangsläufig abgehen. Vielmehr kann – in den geschilderten Grenzen – eine der beiden Methoden mehr oder minder frei gewählt werden.

Damit hat es mit Überlegungen zum zeitlichen Zusammenhang von Aufklärung, Einwilligung und Eingriff sein Bewenden. Im noch ausstehenden Teil zu formellen Aufklärungsaspekten geht es abschließend insbesondere um die Form der Aufklärung, ob mündlich und/oder ausschließlich schriftlich. Auf telemedizinische Aspekte wird ebenfalls eingegangen, zumindest kurz. Aber dazu im nächsten Heft mehr. ◀

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

Hämatokrit-Anstieg erhöht das Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse bei Männern, die mit einer Testosterontherapie beginnen

Bei Männern, die eine Testosterontherapie (TTh) erhalten, kann ein erhöhter Hämatokrit (Hkt) mit einem erhöhten Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) verbunden sein. Aktuell sollte erstmals ermittelt werden, in welcher Größenordnung sich die Veränderung des Hkt innerhalb von 3 und 24 Monaten nach Beginn einer TTh auf das Risiko für MACE auswirkt

• Eine Erhöhung des Hkt nach Beginn einer TTh steht mit einem erhöhten Risiko für MACE in Verbindung; selbst wenn die Erhöhung unterhalb des üblichen Schwellenwerts von z.B. 52% liegt.

• Nach Beginn mit Testosteron sollten Ärzte den Hkt überwachen und den Patienten beraten, dass er bei Erhöhung des Hkt einem erhöhten Risiko für MACE ausgesetzt ist.

In einer von TriNetX verwendeten Datenbank wurden Männer (älter als 18 Jahre) erfasst, bei denen der Hkt-Wert innerhalb von 6 Monaten vor Beginn einer TTh bestimmt worden war, und von denen Hkt-Messungen von 3 und 24 Monaten danach zur Verfügung standen. Männer mit und ohne Hkt-Anstieg nach Beginn einer TTh wurden nach Propensity Score gematcht. Als MACE wurden Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Tod gewertet.

Vor dem Matching wurden insgesamt 22.383 Männer mit Hkt-Anstieg nach Beginn einer TTh und 6.899 Männer ohne Hkt-Erhöhung identifiziert. Nach dem Matching verblieben 10.511 Männer mit Hkt-Anstieg

nach Beginn der TTh und entsprechend 6.320 Männer ohne Hkt-Anstieg. Das Matching wurde für jede Gruppe durchgeführt (Baseline-Hkt von 36% bis 39%, von 40% bis 43%, von 44% bis 47% und von 48% bis 51%) und ergab 10 einzelne Analysen, bei denen jeweils Männer ohne Anstieg des Hkt als Vergleichsgruppe für mehrere Analysen dient (z.B. wurden Männer mit einem Baseline-Hkt von 44%-47% ohne Hkt-Anstieg mit den Kohorten verglichen deren Hkt nach dem Beginn mit Testosteron auf 48%-51% oder auf $\geq 52\%$ angestiegen war.

Die Inzidenz von MACE bei Männern mit einem Hkt zwischen 36% und 39% zu Baseline und nach dem

Follow-up betrug 6,1% bis 6,7%. Dagegen hatten Kohorten mit einem Hkt-Anstieg MACE in einem Bereich von 10% bis 14% zu gewärtigen. Auch in Fällen mit einem Baseline-Hkt von 40% bis 43%, von 44% bis 47% und von 48% bis 51% bestand bei einem Anstieg des Hkt im Vergleich zu Männern in diesen Gruppen ohne Hkt-Anstieg der Trend zu einem erhöhten Risiko für MACE. Zu wenige Männer, die mit Testosteron begannen, hatten einen Baseline-Hkt $\geq 52\%$, um diese Kohorte zu bewerten. *Red. ◀*

Kohn TP, Agrawal P, Ory J, et al. 2024. Risks in hematocrit are associated with an increased risk of major adverse cardiovascular events in men starting testosterone therapy: A retrospective cohort claims database analysis. *J Urol* 211:285–293.

Alter, Spermengewinnung und testikuläre Histologie beim Klinefelter-Syndrom

Spermengewinnung und testikuläre Histologie wurden bei Männern unterschiedlichen Alters mit Klinefelter-Syndrom untersucht.

• Der Hoden jüngerer Männer hatte häufiger eine keimzellenthaltende Morphologie, ohne das das mit höherer Wahrscheinlichkeit zur Spermengewinnung führte.

• Reproduktionsurologen sollten azoospermen Männern mit Klinefelter-Syndrom raten, dass Spermengewinnung während der Adoleszenz zum Erhalt der Fertilität nicht erforderlich ist und auch im jungen Erwachsenenalter ausgeführt werden kann.

Im Institut der Untersucher wurden alle Männer mit Klinefelter-Syndrom identifiziert, die sich der testikulären Spermienextraktion (TESE) unterzogen hatten. Adoleszente (<20 Jahre) und erwachsene (≥ 20 Jahre) Patienten bildeten eigene Kohorten.

Histologie der Hodenbiopsie
Patienten wurden als mit oder ohne das Vorhandensein von Histologiemustern mit Fokussen oder Keimzellen eingestuft. Mit dem Alter sank der Anteil Patienten ohne Keimzell Histologiemuster bei der mikroTESE. Ohne Keimzell Histologiemuster waren 83% (49/59) der Adoleszenten, 86% (53/62) der 20 bis 29-jährigen und 86% (76/88) der 30 bis 39-jährigen. Alle Patienten

der ≥ 40 -Jahre-Kohorte hatten keine Keimzell Histologiemuster. Entsprechend war der Anteil Männer mit zumindest einem Keimzellen enthaltendem Fokus bei den Adoleszenten am höchsten (10/59, 17%) und nahm mit dem Alter ab.

Spermienentnahmeraten

Die insgesamt Spermienentnahmerate (SRR) in der Studienkohorte betrug 54%. Im Vergleich zur Adoleszenten-Gruppe (SRR 53%) hatte die Kohorte der 20–29-jährigen eine signifikant höhere SRR (71%, $p=0,04$), wohingegen mehr als 40-jährige Männer hatten eine signifikant geringere SRR (13%, $p=0,03$). Die SRR in der Kohorte der 30–39-jährigen entsprach der bei den Adoleszenten. Zwischen frühen (12–15 Jahre) und

späten (16–19 Jahre) Adoleszenten waren die SRR nicht signifikant unterschiedlich (47% vs. 60%). Die Mehrheit beider Gruppen stand unter Testosterontherapie.

Mit SRR assoziierte Faktoren

Eine erfolgreiche Spermienentnahme stand mit einem Alter zwischen 20 bis 29 Jahren und dem Vorliegen von Hypospermatogenese im Zusammenhang. In der Sensitivitätsanalyse mit Alter als kontinuierlicher Variable war nur Hypospermatogenese mit erhöhter Wahrscheinlichkeit der Spermengewinnung assoziiert.

Red. ◀

Kang C, Punjani N, Kashanian JA, et al. 2024. Age, sperm retrieval, and testicular histology in Klinefelter syndrome. *J Urol* 211:163–169.

Bei Männern mit Testosteronmangel und metabolischem Syndrom wird Insulinresistenz durch Testosterontherapie vermindert

Bei Männern mit Hypogonadismus und metabolischem Syndrom (MetS) wurden Veränderungen des Homöostase Model Assessment des Insulinresistenz-Index (HOMA-IR) nach einer Testosterontherapie (TTh) beschrieben.

In die randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) wurden 184 Männer mit MetS und Hypogonadismus aufgenommen (TTh: 113; Placebo: 71). Nach 30-monatiger Behandlung folgte eine Open-Label-Phase in der alle Männer die TTh erhielten. Der Fokus lag auf Männern, die keine antidiabetische Medikamente erhielten (TTh: 81; Placebo: 54) erhielten, da diese HOMA-IR beeinflussen könnten. Vergleiche der HOMA-IR zwischen den Gruppen beschränkten sich auf die RCT. Vergleiche innerhalb der Gruppen wurden bei Männern durchgeführt, die in der RCT- und Open-label-Phase die TTh erhalten hatten (Studienkohorte), und bei Männern mit Placebo in der RCT-Phase und in der Open-label-Phase zur TTh gewechselt hatten (Bestätigungskohorte). Mittels Regressionsanalysen wurden Faktoren im Zusammenhang mit Veränderungen der HOMA-IR (Δ HOMA-IR) erkannt. Die Prüfung auf Gleichheit der zentralen Tendenzen erfolgte mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (sign-rank).

Δ HOMA-IR nach TTh vs. Placebo in der RCT-Phase

Nach 18 Wochen der TTh sank der HOMA-IR signifikant ($p < 0,0001$, sign-rank). Bemerkenswerterweise war der HOMA-IR nach 30 Wochen TTh deutlich niedriger ($p = 0,026$, sign-rank) als der Wert zu Baseline aber höher als nach 18 Wochen ($p = 0,20$, sign-rank). Mit Placebo war der HOMA-IR von Baseline nach 18 und 30 Wochen erhöht (3,86, 5,23 bzw. 4,65).

Obwohl die nicht mit antidiabetischen Medikamenten behandelten Männer im Mittelpunkt standen, wurde auch die komplementäre Gruppe (TTh und antidiabetische Medikamente) analysiert. Folgende

medianen HOMA-IR wurden zu den verschiedenen Zeitpunkten gemessen: 8,32 zu Baseline, 5,65 nach 18 Wochen und 4,80 nach 30 Wochen. Die HOMA-IR-Werte nach 18 Wochen ($p = 0,18$, sign-rank) und 30 Wochen ($p = 0,068$, sign-rank) unterschieden sich nicht signifikant von Baseline.

Δ HOMA-IR (Open-Label-Phase) nach TTh: Studienkohorte

Die HOMA-IR wurden nach 66, 102 und 138 Wochen unter TTh gemessen. Im Vergleich zu Baseline (Woche 0) lag der HOMA-IR an allen Folgezeitpunkten signifikant niedriger.

Δ HOMA-IR (Open-Label-Phase) nach TTh: Bestätigungskohorte

Für die Bestätigungskohorte wurde Baseline auf den Wert, der in der RCT-Phase nach 30 Wochen der RCT bestimmten Wert festgelegt. Die medianen HOMA-IR Werte waren von Ausgangs 4,65 nach 30 Wochen signifikant auf 2,84 gefallen und setzten den Abfall nach 66 und 102 Wochen fort.

Veränderung der Nüchtern glukose in der RCT-Phase

Die Nüchtern glukose war zwischen den Studienarmen zu Baseline ($p = 0,032$) signifikant unterschiedlich: TTh: 5,5 mmol/l; Placebo: 6,0 mmol/l. Nach 18 Wochen war die TTh mit einer signifikanten Abnahme der Nüchtern glukose (mediane Nüchtern glukose: 5,4 mmol/l; $p = 0,026$) assoziiert, während die Veränderung bei den Männern unter Placebo nicht signifikant war (mediane Nüchtern glukose: 5,8 mmol/l; $p = 0,93$). Im Gegensatz dazu, unterschieden sich die Nüchtern glukose-Werte nach 30 Wochen nicht signifikant

(sign-rank) von Baseline (mediane Nüchtern glukose: TTh: 5,3 mmol/l, $p = 0,069$; Placebo: 6,0 mmol/l, $p = 0,51$). Nach 138 Wochen TTh (kombinierte RCT und Open-Label-Phase) wurde eine maßvolle aber statistisch signifikante Abnahme ($p = 0,0057$, sign-rank) der Nüchtern glukose-Konzentration in der Studienkohorte im Vergleich zu Baseline registriert (mediane Nüchtern glukose: 5,2 mmol/l).

Veränderung des Nüchterninsulins in der RCT-Phase

Die Nüchterninsulin-Werte unterschieden sich zu Baseline ($p = 0,64$, rank-sum) zwischen der TTh und der Placebogruppe nicht: TTh: median 17,4 mIU/l; Placebo: median 14,7 mIU/l. Nach 18 Wochen war die TTh mit einer signifikanten Abnahme (sign-rank) des medianen Nüchterninsulins assoziiert (12,2 mIU/l; $p < 0,0001$), während die Veränderung bei den Männern unter Placebo nicht signifikant war (sign-rank) (medianes Nüchterninsulin: 18,85 mIU/l; $p = 0,24$). Im Gegensatz dazu unterschieden sich die Nüchterninsulin Werte nach 30 Wochen nicht signifikant (sign-rank) von Baseline (medianes Nüchterninsulin: TTh: 14,7 mIU/l, $p = 0,059$; Placebo: 16,5 mIU/l, $p = 0,44$). Nach 138 Wochen TTh (RCT- plus Open-Label-Phase) wurde eine statistisch signifikante Reduktion der Nüchterninsulin-Konzentration registriert ($p < 0,001$, sign-rank). Diese hatte sich in der Studienkohorte im Vergleich zum Ausgangswert mehr als halbiert (medianes Nüchterninsulin: 8,35 mIU/l). Red. ◀

Tishova Y, Kalinchenko S, Mskhalaya G, et al. 2024. Testosterone therapy reduces insulin resistance in men with adult-onset testosterone deficiency and metabolic syndrome. Results from the Moscow Study, a randomized controlled trial with an open-label phase. Diabetes Obes Metab 26:2147–2157.

• Anhand des HOMA-IR zu Baseline ließ sich der Δ HOMA-IR, mit einer größeren prozentualen Veränderung des Insulins als der Nüchtern glukose vorausberechnen.

• Bei Männern mit MetS/Typ-2-Diabetes (T2DM) ohne antidiabetische Therapie, können Verbesserungen des HOMA-IR größer ausfallen, als durch die Veränderung der Nüchtern glukose zu erwarten wäre.

• Angesichts der Ergebnisse empfiehlt es sich, bei der Behandlung von Männern mit MetS/T2DM ein Hypogonadismus-Screening mit einzubeziehen.

Verminderung von oxidativem Stress bei alternden Männern unter Testosterontherapie

Unter einer Testosteronsubstitutionstherapie (TRT) erhöht sich bei älteren Männern die fettfreie Körpermasse und der Körperfettanteil reduziert sich. Aktuell wurde der oxidative Stress unter TRT versus Placebo bei älteren Männern bestimmt und ermittelt, ob eine Veränderung von oxidativem Stress durch die optimierte Körperzusammensetzung vermittelt ist. Hierzu wurden die durchschnittliche Rate an oxidativen DNA-Schäden und die RNA-Oxidation im gesamten Körper mittels Messungen des 8-OxodG (8-Oxo-7,8-Dihydro-2'-Deoxyguanosins) bzw. des 8-OxoGuo (8-Oxo-7,8-Dihydroguanosins) im 24-h-Sammelurin bestimmt. Im Fließgleichgewicht spiegelt die 24-h-Urinausscheidung der im gesamten Organismus durch reaktive Sauerstoffspezies oxidierten Nukleoside deren Neubildung im Tagesverlauf wider.

• Unter einer 24-wöchigen Testosteronsubstitutionstherapie verringerte sich bei älteren Männern der oxidative Stress.

• Das 8-OxodG/24-h verringerte sich bei älteren Männern mit zentraler Adipositas während einer 24-wöchigen TRT im Vergleich zu Placebo signifikant.

• Der verminderte oxidative Stress unter der TRT stand im Zusammenhang mit der verbesserten Körperzusammensetzung.

In der doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie wurden 38 Männern (60–78 Jahre) mit bioverfügbarem Testosteron <7,3 nmol/l und einem Bauchumfang ≥ 94 cm für 24 Wochen einer TRT (Testosteron-Gel) (n=20) oder Placebo (n=18) zugeteilt. Zu Baseline und nach 24 Wochen wurde der oxidative Stress anhand oxidierten Nukleinsäure-Derivate (8-OxodG/24-h und 8-OxoGuo/24-h) im 24-h-Sammelurin mittels Ultra-Performance-Liquid Chromatographie-gekoppeltem Tandemmassenspektrometer bewertet. Fettfreie Körpermasse und der Körperfettanteil wurden mittels dualer Röntgenabsorptiometrie bestimmt. Subkutanes und viszerales Fettgewebe wurden mittels Magnetresonanztomographie berechnet. Der Vergleich zwischen TRT und Pla-

cebo erfolgte durch Mann-Whitney-U-Tests auf die Differenz (Δ)-Werte zu Baseline und in Woche 24.

Zu Beginn der Studie betrugen das mediane (Interquartilbereich) Alter der Teilnehmer 67 (64–72) Jahre, der Body Mass Index (BMI) lag bei 29,8 (26,6–33,3) kg/m² und der Bauchumfang bei 107 (99–117) cm. In Bezug auf die Studienergebnisse wiesen die Männer in der Testosteron- und der Placebogruppe zu Baseline vergleichbare Charakteristika auf.

Im Verlauf der 24-wöchigen TRT erhöhten sich das Gesamttestosteron (TT), das bioverfügbare Testosteron (BioT) und die fettfreie Körpermasse. Im Gegenzug reduzierte sich der Gesamtanteil an Körperfett.

Der Spiegel an 8-OxodG/24-h nahm in der TRT-Gruppe im Ver-

gleich zur Placebogruppe deutlich ab ($p=0,038$). Dagegen blieb das 8-oxoGuo/24-h ($p=0,06$) nach 24 Wochen TRT in beiden Gruppen auf dem Ausgangsniveau.

Bivariate Korrelationen

Δ -Oxidativer Stress-Biomarker und Δ -Testosteronspiegel:

Die Δ -8-OxoGuo/24-h stand mit Δ -TT und Δ -BioT in inverser Beziehung. Andererseits wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Δ -8-OxodG/24-h und Δ -TT wie auch Δ -BioT nachgewiesen (Tabelle).

Δ -Oxidativer Stress-Biomarker und Δ -Körperzusammensetzung:

Die Δ -8-OxodG/24-h war mit der Δ -fettfreie Körpermasse invers assoziiert. Sowohl die Δ -8-OxodG/24-h als auch die Δ -8-OxoGuo/24-h waren mit der Δ -Gesamtkörperfett positiv assoziiert. Zwischen der Δ -8-OxoGuo/24-h und der Δ -zentrale Fettmasse bestand eine positive Assoziation; nicht aber mit der Δ -subkutanes Fettgewebe oder Δ -viszerales Fettgewebe (Tabelle).

Δ -Werte der Biomarker für oxidativen Stress und Δ -Insulinresistenz:

Die Δ -Werte der Biomarker für oxidativen Stress waren nicht mit der Δ -Nüchterninsulin oder der Δ -HOMA-IR assoziiert (Tabelle). Red. ◀

Tabelle: Bivariate Assoziationen zwischen Δ -oxidativer Stressmarker und Δ -Testosteron, Körperzusammensetzung sowie Insulinresistenz (n = 38).

	Δ -8-OxodG/24-h	Δ -8-OxoGuo/24-h
Δ -TT (nmol/l)	-0,29 (0,09)	-0,35 (0,04)*
Δ -BioT (nmol/l)	-0,28 (0,11)	-0,37 (0,03)*
Δ -Taille (cm)	0,14 (0,43)	0,17 (0,34)
Δ -Fettfreie Körpermasse (kg)	-0,38 (0,03)*	-0,23 (0,20)
Δ -Gesamtkörperfett (kg)	0,40 (0,02)*	0,47 (<0,01)**
Δ -Zentrale Fettmasse (kg)	0,33 (0,06)	0,42 (0,01)*
Δ -Subkutanes Fettgewebe (%)	0,09 (0,64)	-0,16 (0,40)
Δ -Viszerales Fettgewebe (%)	-0,03 (0,86)	0,16 (0,39)
Δ -Nüchterninsulin (pmol/l)	0,19 (0,28)	0,04 (0,80)
Δ -HOMA-IR	0,23 (0,17)	0,25 (0,15)

BioT, bioverfügbares Testosteron; HOMA-IR, Homöostase Model Assessment des Insulinresistenz-Index; TT, Gesamttestosteron; * $p < 0,05$. ** $p < 0,01$.

Christensen LL, Poulsen HE, Andersen MS, Glintborg D, 2024. Whole-body oxidative stress reduction during testosterone therapy in aging men: A randomized placebo-controlled trial. Andrology 12:115-122.

Harnsteine Versorgung und Rezidivprophylaxe verbessern

Bei einem Symposium im Rahmen der Jahrestagung der Südwestdeutschen Gesellschaft für Urologie in Freiburg, erläuterten Experten die Herausforderungen bei der leitliniengerechten Versorgung von Harnsteinpatienten in Deutschland und diskutierten zudem mögliche Lösungsansätze.

Die Identifikation von Hochrisiko-Steinbildnern sowie die entsprechende Diagnostik sind essentiell, um eine weiterführende Rezidivprophylaxe leitliniengerecht durchzuführen. So empfehlen die aktuellen Leitlinien [1,2] bereits beim ersten Steinereignis eine Harnsteinanalyse und eine Basisdiagnostik zur Einteilung der Patienten in eine Niedrig- oder eine Hochrisikogruppe. Bei vorhandenen Risikofaktoren sollte eine erweiterte, auch steinspezifische metabolische Abklärung erfolgen. Das Gleiche gilt für die Rezidivprophylaxe: Auch diese sollte bei Hochrisiko-Steinpatienten nicht nur allgemein (wie bei niedrigem Risiko), sondern steinartspezifisch und erweitert durchgeführt werden, etwa mittels einer ernährungsmedizinischen und pharmakologischen Therapie.

Trotz dieser an sich einfachen Empfehlungen, ist die Versorgung der Harnsteinpatienten in Deutschland eher mangelhaft, wie Dr. Michael Straub und Prof. Dr. Markus Bader, beide München, als jeweilige Vertreter von Klinik und Niederlassung in ihren gemeinsamen Ausführungen deutlich machten.

Herausforderungen für Klinik und Praxis

Demnach sei eine Voraussetzung zur optimalen Versorgung der Harnsteinpatienten eine gute Zusammenarbeit von den Fachärzten verschiedener Bereiche – optimalerweise in einem funktionierenden Netzwerk. Dies ist in der Praxis zwar durchaus möglich und erfolgreich, aber leider nur selten

der Fall, so die beiden Experten. Unter anderem bestünden ein Mangel an klar definierten Verantwortlichkeiten, umfassenden Nachsorgeplänen und präventiver Ausrichtung, eine unzureichende Patientenaufklärung, Versicherungs- und Kostenprobleme sowie Lücken im Gesundheitssystem. Auch entsprechende Untersuchungen zeigten Straub und Bader zufolge, dass viele Steinbildner keine leitliniengerechte Diagnostik erhielten, Hochrisikosteinbildner oft übersehen würden und damit die Grundlage für eine gezielte und leitliniengerechte Prävention fehle [3,4].

Wichtig seien laut den Referenten eine bessere Aufklärung und Sensibilisierung von Patienten und Gesundheitsdienstleistern, eine umfassende und standardisierte Nachsorge, eine verbesserte Priorisierung und Koordination der Versorgung, eine digitale medizinische Unterstützung, ein verbesserter Zugang zu spezialisierter Versorgung sowie eine Unterstützung der Therapietreue. Nur so könne die Versorgungsqualität bei Harnsteinen und damit auch die Rezidivprophylaxe verbessert werden.

Schwerwiegende Folgen vermeiden

Wie wichtig diese ist, zeigt die Hochrisiko-Erkrankung Zystinurie. Dabei handelt es sich um eine autosomal-rezessiv vererbte, renale-tubuläre Transportstörung der dibasischen Aminosäuren, die zu frühzeitiger Bildung von Nierensteinen führt [5]. Weltweit liegt die Prävalenz der Zystinurie bei 1:7.000 bis 1:20.000. Von allen Harnsteinleidern liegt die Häufigkeit von Zystinsteinen bei Kindern bei 6-10 %, bei Erwachsenen bei 0,5-1 %.

Wiederholte Steine und wiederholte Steinsanierungen können zu Einschränkungen der Nierenfunktion führen. Patienten mit monogenen Steinerkrankungen (wie der Zystinurie) haben ein

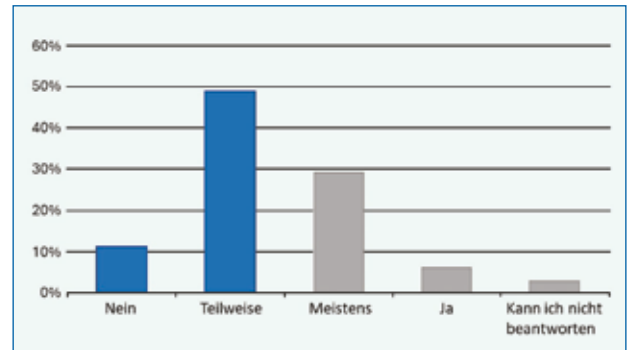


Abb.: Antworten von Klinikärzten auf die Frage, ob der Fokus auf die Identifizierung von Hochrisiko-Steinbildnern ausreichend ist (n=61, nur eine Antwort möglich). Abbildung modifiziert nach [3].

besonders hohes Risiko [6]. In einer retrospektiven Analyse zeigten 75 % der Zystinurie-Patienten eine chronische Niereninsuffizienz [7].

Insbesondere für Patienten der Hochrisikogruppe ist daher eine leitliniengerechte Rezidivprophylaxe wichtig. Für Patienten mit Zystinurie ist eine Basistherapie bestehend aus einer Erhöhung der Trinkmenge und einer Alkalisierung des Urins (Ziel-pH >7,5) empfohlen. Treten weiterhin Steinrezidive auf oder ist die Cystinausscheidung >3mmol/Tag, so empfehlen die Leitlinien eine medikamentöse Zusatztherapie mit Tiopronin (Thiola®) [1,2].

Bericht: Anne Göttenauer, Dortmund

Quelle: Symposium „Gemeinsam den (Harn-)Stein ins Rollen bringen. Kooperation zwischen Klinik und Niederlassung“ anlässlich der 64. Jahrestagung der Südwestdeutschen Gesellschaft für Urologie (SWDGU), Freiburg, 20. Juni 2024. Veranstalter: Desitin Arzneimittel GmbH.

Referenzen:

- [1] DGU. S2k-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis. Aktualisierung 2018. https://register.awmf.org/assets/guidelines/043-025l_S2k_Diagnostik_Therapie_Metaphylaxe_Urolithiasis_2019-07_1-abgelaufen.pdf. Abgerufen am 13.08.2024.
- [2] EAU Guidelines on Urolithiasis. Aktualisierung 2024. <https://uroweb.org/guidelines/urolithiasis/summary-of-changes/2024>. Abgerufen am 13.08.2024.
- [3] Reicherz A, et al. 2022. World J Urol. 40: 237-42
- [4] Reicherz A, et al. 2022. Urol Int. 106(12): 1287-92
- [5] Eisner BH, et al. 2020. J Endourol. 34: 1103-10
- [6] Gambaro G, et al. 2017. J Urol. 198(2): 268-73
- [7] Kum F, et al. 2019. Urolithiasis. 47: 357-63.

[¹⁷⁷Lu]Lutetiumvipivotidtetraacetan (Pluvicto®)

Verlängerung der Lebensqualität bei Patienten mit mCRPC

Ergebnisse der VISION-Studie zeigten ein verbessertes Gesamtüberleben (OS) und ein verlängertes radiografisches progressionsfreies Überleben (rPFS) durch Therapie mit der PSMA-gerichteten Radioligandentherapie [¹⁷⁷Lu]Lutetiumvipivotidtetraacetan (Pluvicto®) bei Patienten mit PSMA-positivem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC). Neuere Ergebnisse beschreiben zusätzliche Verlängerungen in den verschiedenen Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) sowie der Intensität und Frequenz von Schmerzen der Patienten.

Die VISION-Studie untersuchte die Effekte der PSMA-gerichteten Radioligandentherapie Pluvicto® in Kombination mit der Standardtherapie (SoC) im Vergleich zum alleinigen SoC bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC). Es wurden signifikante Verbesserungen des radiografischen progressionsfreien Überlebens (rPFS) und des Gesamtüberlebens (OS) durch die Therapie mit Pluvicto® beschrieben – mit über die gesamte Beobachtungsdauer verträglichem Sicherheitsprofil [1,2].

Insgesamt wurden 831 Patienten in die Studie eingeschlossen, wobei 581 Patienten [a] für die folgenden Auswertungen berücksichtigt wurden. Alle Patienten wurden zuvor auf PSMA-Positivität untersucht und waren mit Androgen-Rezeptor-Pathway-Inhibition (ARPI) sowie taxanbasierter Chemotherapie vorbehandelt [1,3].

Stellenwert der Lebensqualität während der Therapie des mCRPC

In der Behandlung des mCRPC stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung, welche alle einen palliativen Charakter aufweisen. Daher stellt die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) neben

dem Überleben ein essenzielles Therapieziel dar [4–6].

In der VISION-Studie erfolgte eine Bewertung der HRQoL anhand der *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P)* und des *EuroQol Group 5 Level-Fragebogens (EQ-5D-5L)* über den gesamten Zeitraum des Therapieregimes. Die Intensität und Frequenz von Schmerzen wurden mit dem *Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)* erfasst [3].

Verlängerte Lebensqualität durch Pluvicto® [3]

Die Ergebnisse der FACT-P-Gesamtwertanalyse zeigten, dass die Zeit bis zur Verschlechterung in der Pluvicto® + SoC-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe verlängert war. Der Median betrug 5,7 Monate in der Pluvicto® + SoC-Gruppe im Vergleich zu 2,2 Monaten in der Kontrollgruppe (+3,5 Monate; HR: 0,54, 95 % KI: 0,45–0,66). Auch in den Subskalen, einschließlich Schmerz, physisches Wohlbefinden und emotionales Wohlbefinden, konnte eine Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung beobachtet werden.

Die Analyse des EQ-5D-5L-Indexes ergab, dass die Zeit bis zur Verschlechterung des Scores in der Pluvicto®-Gruppe verlän-

gert war, mit einem Median von 1,0 Monaten im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 0,5 Monaten (HR: 0,65, 95 % KI: 0,54–0,78).

Die BPI-SF-Analyse demonstrierte, dass die Zeit bis zur Verschlechterung der Schmerzintensität in der Pluvicto®-Gruppe länger war, mit einem Median von 6,9 Monaten im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 2,9 Monaten (HR: 0,52, 95 % KI: 0,42–0,63). Des Weiteren konnte eine Verzögerung der Schmerzinterferenz in der Pluvicto®-Gruppe beobachtet werden.

Reduktion symptomatischer skelettaler Ereignisse (SSE)[3]

Auch die Zeit bis zum ersten SSE oder Tod war in der Pluvicto®-Gruppe (Median: 11,5 Monate) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Median: 6,8 Monate, HR: 0,50, 95 % KI: 0,40–0,62) verlängert. Häufige SSEs waren Strahlentherapie-Behandlungen zur Schmerzlinderung bei Knochenmetastasen (11 %).

Die VISION-Studie zeigte, dass Pluvicto® eine Therapieoption zur Behandlung von Patienten mit PSMA-positivem mCRPC darstellt, indem sie nicht nur das Überleben, sondern auch die Lebensqualität der Patienten verlängern kann [1,3]. ◀

Autor: Dr. Patrick Neubert für Novartis Pharma GmbH, Nürnberg

Fußnoten

[a] Zu Beginn der Rekrutierung wurde eine hohe Inzidenz von Studien-Rücktritten aus der Kontrollgruppe beobachtet. Daraufhin wurden Maßnahmen zur Verringerung der Abbruchrate getroffen (am oder nach dem 5. März 2019). Diese beinhalteten verstärkte Aufklärungsmaßnahmen am Studienort.

Referenzen

- [1] Sartor O, et al. 2021. N Engl J Med. 385(12): 1091–1103
- [2] Chi KN, et al. 2024. Eur Urol. 85(4): 382–391
- [3] Fizazi K, et al. 2023. Lancet Oncol 24: 597–610
- [4] Gee A, et al. 2015. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 15(6): 941–949
- [5] Kretschmer A, et al. 2022. Cancers (Basel) 14(1): 147
- [6] S3-Leitlinie Prostatakarzinom; Version 7.0 – Mai 2024; AWMF-Registernummer: 043-022OL

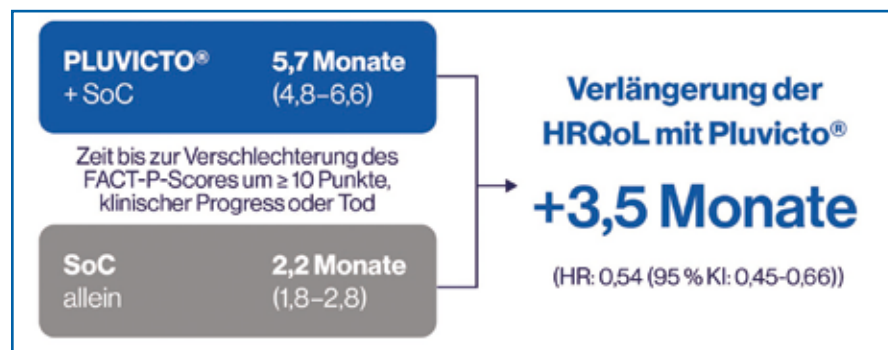
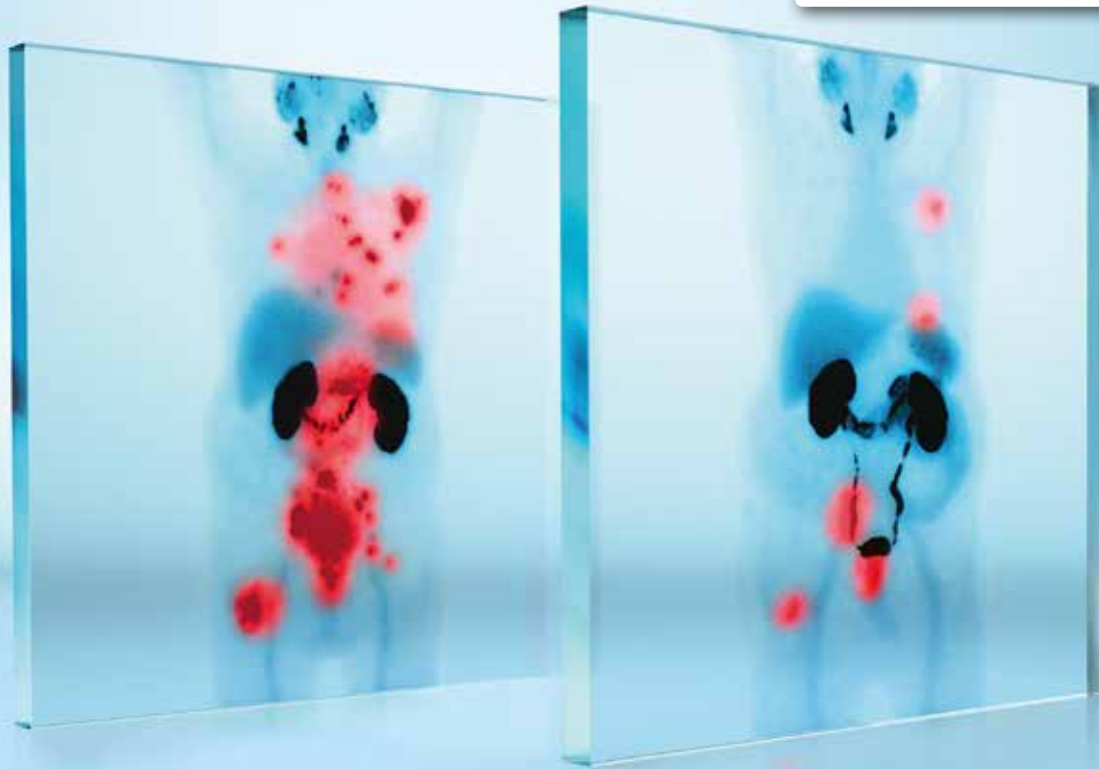


Abb.: Verlängerung der Lebensqualität (FACT-P-Analyse). Adaptiert nach Fizazi et al., 2023.

PLUVICTO^{®a}

beim **mCRPC**: erhielt die
Lebensqualität
länger als SOC allein^{1-3, b}

Besuchen Sie
Novartis auf
dem DGU:



Die ERSTE zugelassene **PSMA-zielgerichtete Radioligandentherapie (RLT)**, die bei PSMA-positiven mCRPC-Patienten im Rahmen der VISION-Studie das Überleben signifikant verlängerte und die Lebensqualität länger aufrechterhielt als SoC (Standard of Care).¹⁻⁴

 **PLUVICTO[®]**
(¹⁷⁷Lu)Lutetiumvipivotidtraxetan
INJEKTIONS-/INFUSIONSLÖSUNG

a Pluvicto[®] wird in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-)Signalwegs angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredientem PSMA-positivem mCRPC, die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden.

b In der VISION-Studie.

Referenzen:

1. Aktuelle Fachinformation Pluvicto[®].
2. Sartor O et al. N Engl J Med. 2021; 385(12): 1091 – 1103.
3. Fizazi K et al. Lancet Oncol. 2023;24(6):597–610.
4. Sartor O et al. N Engl J Med. 2021 Sep; 385(12): 1091 – 1103. Supplementary appendix.

 **NOVARTIS**

Novartis Pharma GmbH
Nürnberg

Die Pflichtangaben finden Sie hier oder über den QR-Code:
https://www.novartis.com/de-de/sites/novartis_de/files/427273_BT_Pluvicto.pdf



Testosteron Besins® – Ein neues Generikum zu Testosteronundecanoat-Injektion

Testosteron Besins® ist eine langwirksame Testosteronundecanoat-Injektion, therapeutisch äquivalent zu Nebido® und besonders günstig im Preis. Das Generikum ist ab sofort in Deutschland verfügbar. Zusammen mit dem Präparat Testogel® deckt Besins Healthcare Germany nun die zwei meistverschriebenen Applikationsformen der Testosterontherapie ab. Somit kann das Unternehmen für jeden hypogonadalen Patienten die passende Therapie anbieten – Alles aus einer Hand.

Anwendung und Dosierung

Eine Testosteronersatztherapie des männlichen Hypogonadismus ist angezeigt, wenn der Testosteronmangel klinisch und labormedizinisch bestätigt wurde. Bei jeder Verabreichung werden die in einer Durchstechfla-

sche enthaltenen 4 ml ölige Lösung mit 1000 mg Testosteronundecanoat (entsprechend 631,5 mg Testosteron) komplett intramuskulär injiziert. Das Injektionsintervall sollte im empfohlenen Bereich von zehn bis 14 Wochen liegen. Je nach Höhe der Serumspiegel und klinischen Symptomen kann das erste Injektionsintervall, abweichend zum empfohlenen Erhaltungsintervall, auf bis zu sechs Wochen verkürzt werden. Durch diese sogenannte Aufsättigungsdosis wird in der Regel schneller ein stabiler Testosteronspiegel im Normbereich erreicht.

Genaue Überwachung der Testosteronspiegel notwendig

Während der Erhaltungstherapie ist eine genaue Überwachung der Testosteronspiegel notwendig. Der Testosteronspiegel sollte am Ende

eines Injektionsintervalls bestimmt werden und im unteren Drittel des Normbereiches liegen. Bei Werten unterhalb des Normbereichs ist das Injektionsintervall zu verkürzen, bei zu hohen Testosteronwerten sollte es verlängert werden. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Akne und Schmerzen an der Injektionsstelle, in seltenen Fällen kann es zu einer pulmonalen öligen Mikroembolie kommen.

Wichtig für die Praxis:
Durchstechflasche in gleicher Größe wie Nebido® verfügbar

Testosteron Besins® ist in der gleichen Durchstechflaschengröße wie Nebido® verfügbar und kann jederzeit problemlos umgestellt werden. *Red. ◀*

Quelle: Besins Healthcare Germany

Aktualisierte S3-Leitlinie Prostatakarzinom Empfehlung für Triple-Therapie mit Darolutamid in Kombination mit ADT + Docetaxel

Mit Empfehlungsgrad A und Evidenzlevel 1++ befürwortet die aktualisierte S3-Leitlinie „Prostatakarzinom“ die Triple-Therapie mit Darolutamid plus Docetaxel und ADT für alle Chemotherapie-geeigneten mHSPC-Patienten – unabhängig von klinischen Subgruppen wie der Tumorlast und dem Risikostatus. Die alleinige Zweifachtherapie aus Docetaxel + ADT wird nicht mehr empfohlen. Bei der SOLL-Empfehlung für Darolutamid als Triple-Therapie handelt es sich um eine starke Empfehlung mit hohem Evidenzgrad. Die Doublet-Therapien aus ARI plus ADT tragen ebenfalls diesen Empfehlungsgrad, wobei Darolutamid als einzige ADT-Kombination im mHSPC eine Level-1++-Evidenz erreicht.

Die Triple-Therapie wurde in der randomisierten Phase-III-Studie

ARASENS gegen Docetaxel plus ADT als aktivem Komparator verglichen. Insgesamt waren 1.306 mHSPC-Patienten eingeschlossen, die sich für eine Chemotherapie eigneten. Unter der Triple-Therapie war das Gesamtüberleben (OS) signifikant verlängert, das Sterberisiko reduzierte sich gegenüber Docetaxel plus ADT um 32,5%. Die Zeit bis zur Kastrationsresistenz verdoppelte sich ebenfalls signifikant gegenüber dem aktiven Komparator. Die während der Behandlung auftretenden Nebenwirkungen nahmen durch die zusätzliche Darolutamid-Gabe im Vergleich zu Docetaxel plus ADT nicht in relevantem Maße zu. Die Zeit bis zur PSA-Progression war ebenfalls unter der Triple-Therapie signifikant länger.

Eine Post-hoc-Analyse untermauert die Effizienz der Kombination in Bezug auf das PSA-Ansprechen: Die

Triple-Therapie verbesserte das PSA-Ansprechen gegenüber Docetaxel plus ADT unabhängig vom Tumorumfang deutlich. So blieben 65,8% mit high volume und 91,7% mit low volume mHSPC über 4 Jahre ohne PSA-Progress, während es unter Docetaxel plus ADT nur 36,3% bzw. 27,0% waren. mHSPC-Patienten profitieren unabhängig von ihrer Risiko-Subgruppe von der zusätzlichen Darolutamid-Gabe: Der PSA-Wert unter der Triple-Therapie unterschritt bei 63,1% (high risk) bzw. 76,9% (low risk) der Patienten mindestens einmal im Studienverlauf die Nachweisgrenze, was unter dem aktivem Komparator lediglich bei 24,1% (high risk) bzw. 39,2% (low risk) gelang.

Red. ◀

Quelle: Pressemitteilung Bayer

Fortgeschrittener Blasenkrebs: Marktzulassung für die Kombination Enfortumab Vedotin mit Pembrolizumab

Die Europäische Kommission hat die Marktzulassung für Enfortumab Vedotin (Padcev™) in Kombination mit Pembrolizumab (Keytruda®) für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die für eine platinhaltige Chemotherapie in Frage kommen, erteilt.

Die Zulassung erfolgte aufgrund positiver Ergebnisse der Phase-3-Studie EV-302/KEYNOTE-A39. Diese zeigte, dass Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab das mediane Gesamtüberleben (OS) nahezu verdoppelte und das progressionsfreie Überleben (PFS) im Vergleich zu einer platinhaltigen Chemotherapie signifikant verlängerte und das bei einem vertretbarem Sicherheitsprofil.

Patienten mit zuvor unbehandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom erreichten mit der Kombination ein medianes OS von 31,5 Monaten vs. 16,1 Monate mit platinhaltiger Chemotherapie, das entspricht einer 53%-igen Verringerung des Mortalitätsrisikos (Hazard Ratio [HR]=0,47; $p<0,00001$). Das traf auf alle untersuchten Subgruppen zu und war unabhängig von der Expression von PD-L1 auf den Tumorzellen. Auch das mediane PFS hat sich fast verdoppelt und lag bei 12,5 Monaten mit der Kombination im Vergleich zu 6,3 Monaten unter Chemotherapie.

Enfortumab Vedotin ist bereits als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die zuvor eine platinhaltige Chemotherapie und einen PD-1- oder PD-L-Inhibitor erhalten haben.

Red. ◀

Quelle: Astellas Pharma GmbH

Überaktive Blase: Marktzulassung von Vibegron

Die Europäische Kommission hat Vibegron (Handelsname: Obgamsa™) der Laboratoires Pierre Fabre zur symptomatischen Behandlung der überaktiven Blase bei Erwachsenen zugelassen.

Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen zweier multizentrischer, doppelblinder, randomisierter Phase-III-Schlüsselstudien mit Erwachsenen, die Symptome einer überaktiven Blase aufwiesen.

Studie RVT-901-3003 (EMPOWUR) untersuchte die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit von Vibegron (in der Dosis 75 mg/Tag) im Vergleich zu Placebo und Tolterodin als Positivkontrolle. Die doppelblinde Verlängerungsstudie RVT-901-3004 (EMPOWUR Extension) beurteilte die Langzeitsicherheit, -verträglichkeit und -wirksamkeit von Vibegron über 52 Wochen mit Tolterodin als aktivem Vergleichspräparat. In diesen Studien zeigte Vibegron ein vorteilhaftes Nutzen-Risikoprofil bei der symptomatischen Behandlung von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und Dranginkontinenz.

Red. ◀

Quelle: Pierre Fabre

urologen.info

22. Jahrgang 2024

www.andrologen.info

www.urologen-infoportal.de

Herausgeber:

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

Redaktion:

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

Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:

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

Verlag:

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

IT-Technik:

D. Machein
www.securait.de

Wissenschaftlicher Beirat:

PD Dr. med. Andreas Bannowsky
Prof. Dr. med. Herrmann M. Behre
Prof. Dr. med. Christian Doehn
Prof. Dr. med. Armin Heufelder
Dr. med. Ulrike Hohenfellner
Prof. Dr. med. Theodor Klotz
Prof. Dr. iur. Matthias Krüger
PD Dr. med. Hans-Joachim Luboldt
Dr. med. Stefan Machtens
Prof. Dr. med. Matthias Oelke
Prof. Dr. med. Detlef Rohde
Prof. Dr. med. Tim Schneider
Prof. Dr. med. Markus Schenck
Prof. Dr. med. Frank Sommer
Prof. Dr. med. Herbert Sperling
Prof. Dr. med. Ulrich Wetterauer
PD Dr. med. Jörn H. Witt
Prof. Dr. med. Vahudin Zugor
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Druckauflage: 4 600



Lektorat:

Martin Werner

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadata vom 01.01.2023

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

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

Hinweis

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

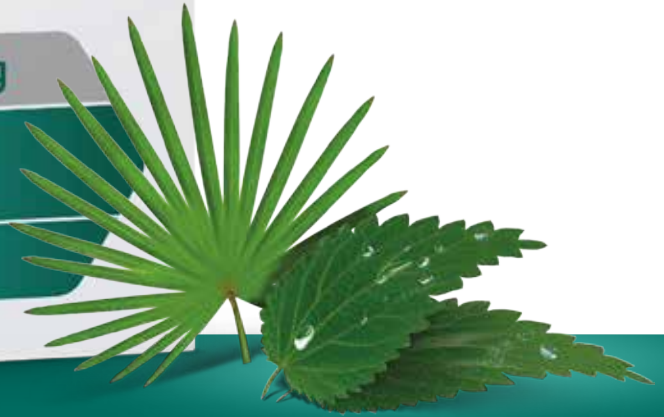
Namentlich gezeichnete Beiträge geben nicht die Meinung der Redaktion wieder, sondern sie fallen in den Verantwortungsbereich der Autoren.

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

ISSN: 2196-4874

WENIGER
MÜSSEN
MÜSSEN®

ERSTE WAHL BEI ERSTEN BPS-BESCHWERDEN



Prostagutt® duo erfüllt die Anforderungen der aktuellen **S2e-Leitlinie** und wurde als Therapieoption bei BPS-Patienten **erneut bestätigt!**



Evidenzbasiert^{1,2}
und leitliniengestützt³



Keine Wechsel-
wirkungen bekannt



Beeinträchtigt nicht
die Sexualfunktion

¹ Oelke M et al. World J Urol. 2014; 32(5): 1109-1117; ² Oelke M et al. World J Urol. 2014; 32(5): 1149-1154; ³ S2e-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) „Benignes Prostata-syndrom (BPS)“, Langversion 5.0, Februar 2023, AWMF-Reg. Nr. 043-034

Prostagutt® duo 160 mg | 120 mg 1 Weichkapsel enthält: Wirkstoffe: 160 mg Dickextrakt aus Sägepalmenfrüchten (10-14,3:1), Auszugsmittel: Ethanol 90 % (m/m); 120 mg Trockenextrakt aus Brennnesselwurzeln (7,6-12,5:1), Auszugsmittel: Ethanol 60 % (m/m). Sonstige Bestandteile: Gelatinepolysuccinat; Glycerol; Hartfett; Hochdisperses Siliciumdioxid; Hydriertes Sojaöl (Ph. Eur.), Patentblau V, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O, Eisen(II,III)-oxid. **Anwendungsgebiete:** Miktionsbeschwerden bei benigner Prostatahyperplasie, Stadium I bis II nach Alken bzw. II bis III nach Vahlensieck. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Zubereitungen aus Sägepalmenfrüchten, Brennnesselwurzeln, Soja, Erdnuss oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Gelegentlich leichte Magen-Darm-Beschwerden, selten Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Juckreiz, Hautausschlag, Nesselsucht). Sojabohnenöl kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen. Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG – Karlsruhe P/07/05/23/01

