

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Prostatakarzinom

Triple-Therapie:
ADT und Docetaxel plus
Abirateron

Drei Radiotracer als
Detektoren von
Metastasen

PSA-gerichtete
Immuntherapie mit/ohne
Pembrolizumab

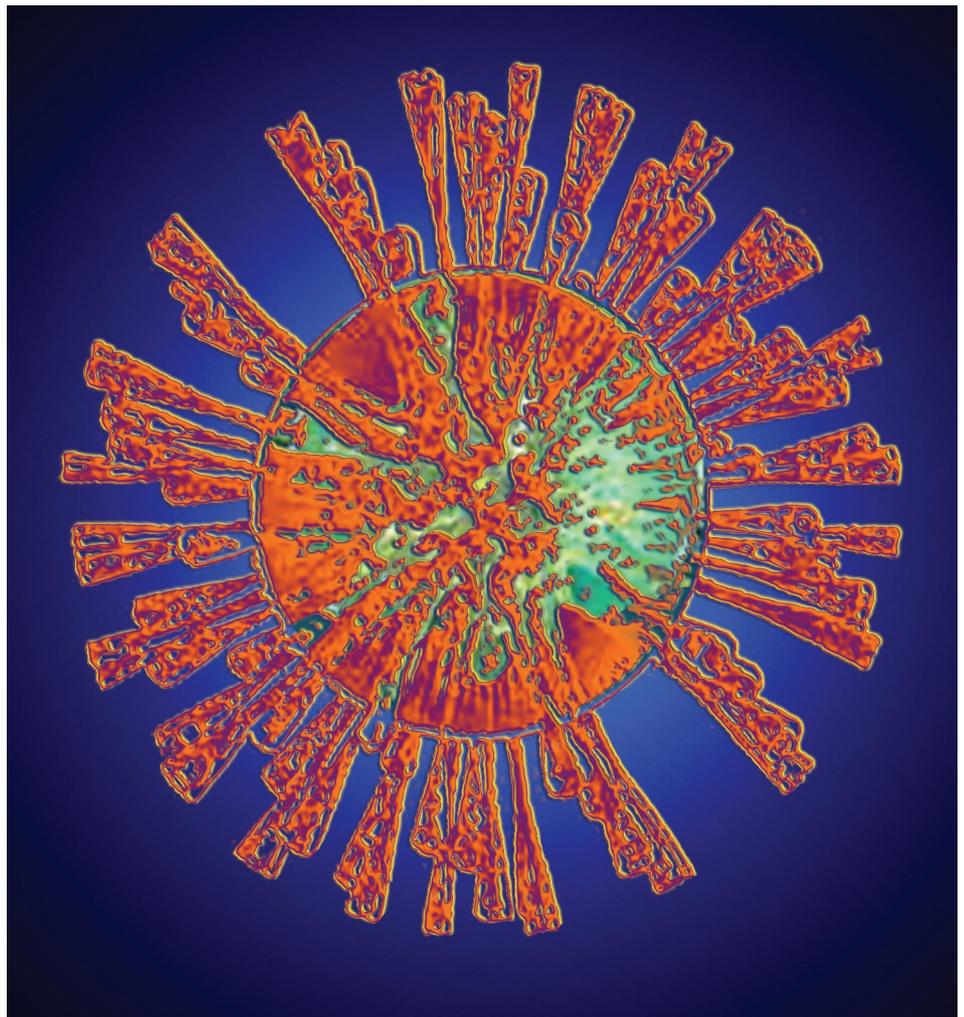
Urothelkarzinom

10-Jahres-Follow-up
zur Radiochemotherapie

Nierenzellkarzinom

Ergebnisse der Erstlinien-
therapie mit Immuncheck-
point-Inhibitoren bei nicht-
klarzelligem NZK

Berichte vom DGU-Kongress



Anzeige

URO-ONKOLOGIE

148-162

Prostatakarzinom

Triple-Therapie: Abirateron plus Prednison als Ergänzung zur ADT und Docetaxel

Drei Radiotracer als Detektoren von Metastasen

Nivolumab plus Rucaparib: Phase-2-Studie CheckMate 9KD

PSA-gerichtete-Immuntherapie mit und ohne Pembrolizumab

Pembrolizumab plus Docetaxel/Prednison

Urothelkarzinom

PIVOT-02-Studie: Bepegaldesleukin plus Nivolumab in der Erstlinie

10-Jahres-Follow-up der BC2001-Studie zur Radiochemotherapie

Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei adjuvatem Nivolumab nach radikaler Resektion

Nierenzellkarzinom

Ergebnisse der Erstlinientherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei nicht-klarzelligem NZK

Onkologische Ergebnisse verzögerter Nephrektomie nach immunonkologischer Therapie

Bildgebendes Ansprechen auf immunonkologische Kombinationen in der Erstlinientherapie

ANDROLOGIE

163-165

Effekte einer Testosterontherapie auf Körperzusammensetzung und Metabolismus

34. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Andrologie:

Andrologische Erkrankungen sind nicht zu unterschätzende Volkskrankheiten

Kongressberichte

167-173

ESMO 2022

Highlights aus der medizinisch-onkologischen Forschung

74. DGU-Kongress

Ergebnisse deutscher klinischer Forschung bei urologischen Entitäten

PHARMAFORUM / Berichte vom DGU-Kongress / Meldungen

174-179

Prostatakarzinom: Erwägungen bei Therapieentscheidungen in der Praxis

PSMA-Theranostik: Individualisierte Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

Neurogene Detrusorüberaktivität: Zulassungserweiterung für Vesoxx®

Hochrisiko-nmCRPC: ARI eine klare Therapieempfehlung

Fortgeschrittenes Urothelkarzinom: Erstlinien-Erhaltungstherapie mit Avelumab im Praxisalltag

mHSPC: Therapie mit Apalutamid/ADT überzeugt mit gutem Langzeitüberleben

Das Blasen-Instillations-Set AdriaCept® Lösung 50 mg BIS wieder verfügbar

Neu: Abirateron Mylan Filmtabletten von Viatrix

Impressum

Metastasierter kastrationssensitiver Prostatakrebs Abirateron plus Prednison als Ergänzung zur Androgendeprivationstherapie und Docetaxel

• Mit kombinierter Androgendeprivationstherapie, Docetaxel und Abirateron bei de novo metastasiertem kastrationssensitivem Prostatakrebs verbesserten sich das Gesamtüberleben und das radiographische progressionsfreie Überleben bei moderater Toxizitätszunahme – hauptsächlich an Hypertonie.

• Für diese Patienten könnte die Triple-Therapie zum Behandlungsstandard werden.

Bei der aktuellen Standardbehandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) wird die Androgendeprivationstherapie (ADT) entweder mit Docetaxel (DOC), einer Hormontherapie der zweiten Generation oder einer Strahlentherapie (ST) ergänzt. In der aktuellen Studie PEACE-1 sollten die Effektivität und Sicherheit von Abirateron (ABI)/Prednison mit oder ohne ST zusätzlich zur Standardbehandlung (SOC) bewertet werden.

In der randomisierten, Phase-3-Open-Label-Studie (PEACE-1) mit einem 2 × 2 faktoriellen Design hatten Patienten (≥18 Jahre alt) ein de novo diagnostiziertes metastasiertes Prostatakarzinom. Ihr ECOG Performance-Status war 0–1 (oder 2 aufgrund von Knochenschmerzen). Die Teilnehmer wurden (1:1:1:1) zur Standardbehandlung (SOC = ADT alleine oder mit DOC i.v. (75 mg/m² einmal alle 3 Wochen), SOC plus ST, SOC plus ABI (1000 mg oral einmal täglich plus 5 mg Prednison oral zweimal täglich) oder SOC plus ST plus ABI randomisiert. Die koprimary Endpunkte waren das radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS) und das Gesamtüberleben (OS). Die Effektivität von ABI wurde zunächst in der Gesamtpopulation bestimmt. Danach erfolgte die Effektivitätsanalyse von

ABI in der Population, die ADT mit DOC im Rahmen der SOC erhalten hatte (Population von Interesse).

rPFS und OS in der Gesamtpopulation

Die 1.173 aufgenommenen Patienten wurden wie folgt behandelt: SOC (n=296), SOC plus ST (n=293), SOC plus ABI (n=292) und SOC plus ST plus ABI (n=291). Das mediane Follow-up betrug 3,5 Jahre für das rPFS und 4,4 Jahre für das OS. Anhand von Regressionsmodellierungen zeigten sich keine Wechselwirkung zwischen ABI und ST, was die gepoolte Analyse der Effektivität von ABI ermöglichte.

Bei Ergänzung der SOC mit ABI (mit/ohne DOC und mit/ohne ST) reduzierte sich die Anzahl radiographischer Progress-Ereignisse oder Todesfälle in der Gesamtpopulation von

erreicht) und reduzierte das Todesrisiko jeder Ursache um 18% (adjustiertes HR des OS 0,82, $p=0,030$). In der Gesamtpopulation stimmte der Effekt von ABI auf rPFS und OS in den meisten vorbestimmten Subgruppen überein.

Effekt von ABI auf rPFS und OS bei einer SOC mit DOC

Im Vergleich zur Population mit DOC enthaltender SOC aber ohne ABI, führte die Zugabe von ABI zur Abnahme der Ereignisse radiographischer Progression oder Tod von 211 auf 139. Dabei verlängerte sich das mediane rPFS von 2,03 auf 4,46 Jahre und das relative Risiko für radiographische Progression oder Tod verminderte sich um 50%. Zugleich ging die Gesamtsterblichkeit um 25% zurück.

Sicherheit

In der Patientenpopulation mit ADT plus DOC kamen bei 217 (63%) der 347 Patienten, die auch ABI erhielten, und bei 181 (52%) von 350 Patienten ohne ABI unerwünschte Ereignisse der Grade ≥3 vor. Der höchste Unterschied wurde bei Hypertonie registriert (76 [22%] bzw. 45 [13%] Patienten). Die Zugabe von ABI zu ADT plus DOC führte im Vergleich zu alleiniger ADT plus DOC nicht zu erhöhten Raten an Neutropenie, febriler Neutropenie, Fatigue oder Neuropathie. *Red. ◀*

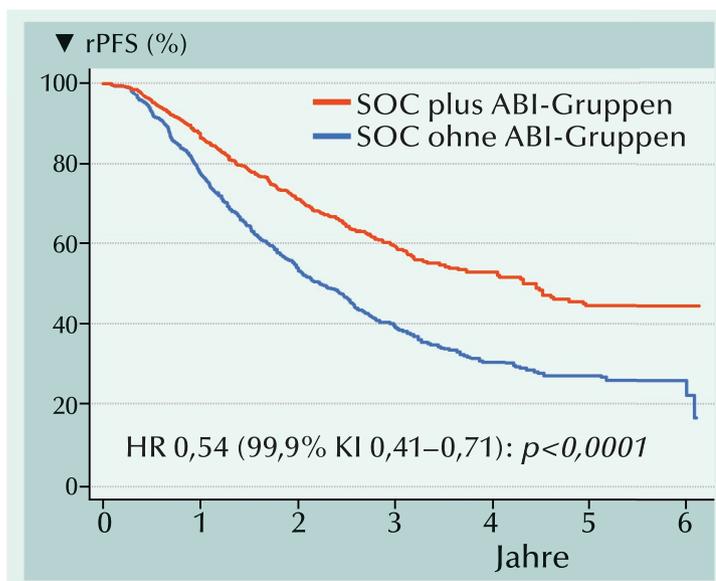


Abb.: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Ereignis für radiographisches progressionsfreies Überleben (rPFS) in der Gesamtpopulation.

Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. 2022. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, openlabel, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet* 399:1695–1707.

Anzeige

Transdifferenzierter neuroendokriner Prostatakrebs Vergleich dreier Radiotracer als Detektoren von Metastasen

Ein vermehrt wahrgenommener Resistenzmechanismus des Prostatakarzinoms ist die Transdifferenzierung vom Adenokarzinom zu therapieinduziertem neuroendokrinen Prostatakrebs (t-NEPC). Dessen molekulare Bildgebung anhand von Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) mit prostata-spezifischem Membranantigen (PSMA) und Somatostatin-Analogen sind nicht validiert, und mit ^{18}F -FDG (Fluorodeoxyglucose) PET/CT sind die Erfahrungen sehr begrenzt. Aktuell sollten bei t-NEPC-Patienten die Detektionsraten von Metastasen mit den drei Radiotracern ^{18}F -FDG, ^{18}F -PSMA-1007 und ^{18}F -AIF-NOTA-Octreotide verglichen werden (letzterer Radioligand zielt auf den Somatostatinrezeptor ab).

• Bei Patienten mit einem neuroendokrinen differenzierten Prostatakarzinom zeigte sich mit drei Radiotracern eine weite intra- und interindividuelle Heterogenität in der molekularen Bildgebung.

• Mit ^{18}F -FDG wurden von den drei Radiotracern bei t-NEPC-Patienten die meisten Läsionen entdeckt – insbesondere in viszeralen Organen.

• Mit ^{18}F PSMA-1007 wurden vermehrt Knochenläsionen entdeckt.

In einer retrospektiven Bewertung von Patienten mit einem Adenokarzinom der Prostata, die mit Androgendeprivationstherapie, Chemotherapie, einem neuen Androgenrezeptor-Signalweginhibitor oder einer Kombination davon behandelt worden waren. Zur Bestätigung eines t-NEPC diente eine zweite Tumorbiopsie. Alle Patienten hatten sich einer PET/CT mit ^{18}F -PSMA-1007, ^{18}F -AIF-NOTA-Octreotide und ^{18}F -FDG PET/CT unterzogen. Die Bilder der drei Radiotracer wurden jeweils durch zwei erfahrene Nuklearphysiker hinsichtlich Positivität der Läsionen bewertet.

Acht Patienten im mittleren Alter von 71 Jahren (Interquartilbereich [IQR] 62,5–81,5 Jahre), die den interessierenden Kriterien entsprachen, wurden identifiziert. Zum Zeitpunkt der t-NEPC-Diagnose betrug der mittlere PSA-Wert 16,6 ng/dl (0,003–157). Sieben Fälle waren Adenokarzinome der Pro-

stata und ein Patient wies ein muzinöses Adenokarzinom der Prostata auf. Ein Gleason Score 9 (4+5) war vierfach vorhanden und je zwei Patienten wiesen ein Gleason Score 8 (4+4) und 9 (5+4) auf. Als initiale Behandlung war in drei Fällen operiert worden (eine radikale Prostatektomie und zwei transurethrale Resektionen der Prostata [TURP]). Alle acht Patienten erhielten eine Hormontherapie und in sieben Fällen war auch mit einer Chemotherapie behandelt worden. Bei einer zweiten Biopsie wiesen sechs Patienten ein neuroendokrines Prostatakarzinom und zwei ein großzelliges neuroendokrines Prostatakarzinom auf. Bei der immunhistochemischen Untersuchung waren alle Biopsien für Synaptophysin und Chromogranin A positiv.

Die mittlere Zeit bis zur neuroendokrinen Transdifferenzierung betrug 28,28 Monate. Drei Patienten waren gestorben. Das mitt-

lere Gesamtüberleben (OS) erreichte 13,25 Monate.

Insgesamt 273 Läsionen wurden identifiziert. Mit ^{18}F -FDG wurden 182 Läsionen erfasst, und mit ^{18}F -PSMA-1007 und ^{18}F -AIF-NOTA-Octreotide waren es 174 bzw. 59. Läsionen wurden überwiegend in Knochen 60,8% (n=166), viszeralen Organen 30,0% (n=82) und Lymphknoten 6,59% (n=18) entdeckt.

Die Bestimmung des maximalen Standardaufnahmewerts (SUVmax) für jedes Radiopharmakon ergab, dass ^{18}F -PSMA-1007 in Knochen- und Lymphknoten-Metastasen stärker aufgenommen wird als die beiden anderen Radiotracer. Als bester Radiotracer FDG für die Identifikation von Läsionen insgesamt wurde aber FDG identifiziert, mit einer hervorragenden Detektionsrate für viszerale Metastasen (Abb.).

Von den 273 Läsionen war die Entdeckung in 185 Fällen zwischen ^{18}F -PSMA-1007 und ^{18}F -FDG PET/CT nicht übereinstimmend, bei 85 Läsionen waren Übereinstimmungen. Zusammen entdeckten sie 270/273 (98,9%) aller Läsionen. Mit ^{18}F -AIF-NOTA-Octreotide PET/CT war die Detektionsrate deutlich am niedrigsten.

Die 273 Läsionen wurden auf der CT erkannt. Aber nur 61 davon waren nach RECIST 1.1-Kriterien messbar. Ihre mittlere Größe betrug 18 mm (IQR 14–37 mm).

Red. ◀

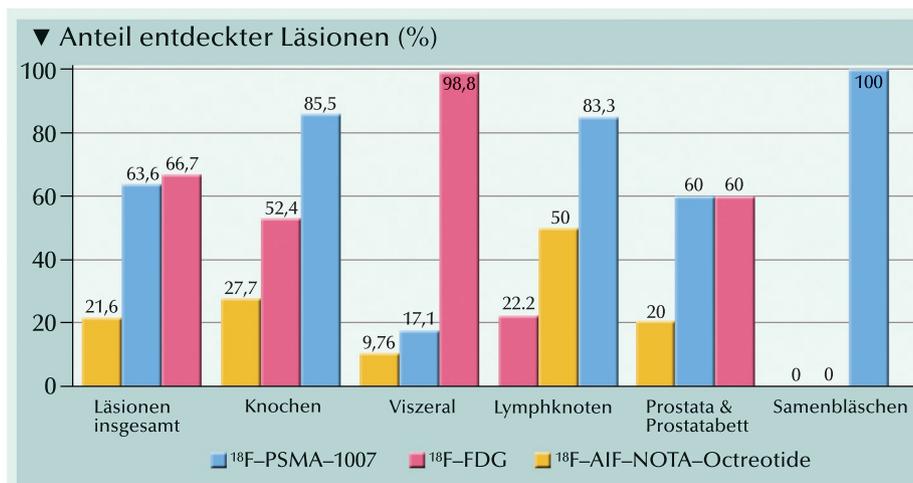


Abb.: Nach Metastasenort dargestellter Anteil der Läsionen, die mit ^{18}F -PSMA-1007, ^{18}F -FDG und ^{18}F -AIF-NOTA-Octreotide entdeckt wurden.

Vargas Ahumada J, González Rueda SD, Sinisterra Solís FA, et al. 2022. Multitarget molecular imaging in metastatic castration resistant adenocarcinoma prostate cancer with therapy induced neuroendocrine differentiation. *Diagnostics* 12, 1387.

Anzeige

Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs Nivolumab plus Rucaparib: Phase-2-Studie CheckMate 9KD

- Die Kombination von Nivolumab und Rucaparib zeigte klinische Effektivität bei Patienten mit HRD-positivem chemotherapienaivem oder postchemotherapeutischem mCRPC – insbesondere bei denen mit BRCA1/2-Mutationen.
- Die Sicherheit der Kombination entsprach den Erwartungen ohne neu aufgetretene Signale.

Die angemessene Bewertung des klinischen Benefits der Zugabe von Nivolumab zu Rucaparib war allerdings aufgrund der mäßigen Aktivität gegenüber vorausgegangenen Monotherapien, dem Fehlen eines Vergleichsarms und dem relativ kurzen Follow-up schwer möglich.

CheckMate 9KD ist eine nicht-randomisierte, Phase-2-Multikohortenstudie in der Nivolumab plus andere Antikrebstherapien bei metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC) geprüft werden. Aktuell wurden Ergebnisse von den Kohorten A1 und A2 in CheckMate 9KD berichtet, mit denen speziell Nivolumab plus Rucaparib bewertet wird.

In CheckMate 9KD wurden Patienten mit mCRPC, fort-dauernder Androgendeprivationstherapie und einem ECOG-Performance-Status 0–1 aufgenommen. Die Kohorte A1 umfasste 88 Patienten mit einem mCRPC nach Chemotherapie (1–2 vorige Taxan-basierte Regime) und ≤2 vorige neue Hormontherapien (z.B. Abirateron, Enzalutamid, Apalutamid). Kohorte A2 umfasste 71 Patienten mit chemotherapienaivem mCRPC und voriger neuer Hormontherapie. Die Patienten erhielten Nivolumab 480 mg alle 4 Wochen plus Rucaparib 600 mg zweimal täglich. Koprimäre Endpunkte waren die objektive Ansprechrates (ORR) und die PSA-Rate (PSA₅₀-Ansprechrates (RR); ≥50% PSA-Reduktion) bei allen behandelten Patienten und bei Patienten mit homologer Rekombinationsdefizienz (HRD)-positivem Tumor. Sekundäre Endpunkte beinhalteten das radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS), das Gesamtüberleben (OS) und die Sicherheit.

Effektivität in Kohorte A1

Bei 58 behandelten Patienten mit messbarer Krankheit zu Baseline

in Kohorte A1 betrug die bestätigte ORR 10,3% – inklusive sechs partielle Ansprechen. 84 Patienten mit bewertbarem PSA erreichten 11,9% eine bestätigte PSA₅₀-RR. Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression dauerte 3,8 Monate. Bei allen 88 behandelten Patienten betrug das mediane rPFS 4,9 Monate (Abb. A) und das mediane OS 13,9 Monate (Abb. B).

Die bestätigte ORR bei Patienten in Kohorte A1 mit zu Baseline messbarer Krankheit und HRD-positiven (n=29) versus HRD-negativen/nicht evaluierbaren (NE) Tumoren (n=29) betrug 17,2% versus 3,4%. Die bestätigte PSA₅₀-RR bei PSA-evaluierbaren Patienten in Kohorte A1 mit HRD-positiven (n=44) versus HRD-negativen/NE Tumoren (n=40) betrug 18,2% versus 5,0%. Bei allen behandelten Patienten in Kohorte A1 mit HRD-positiven (n=45) versus HRD-negativen/NE (n=43) Tumoren lag das mediane rPFS bei 5,8 versus 3,7 Monate und das mediane OS erreichte 15,4 versus 9,4 Monate.

Effektivität in Kohorte A2

Bei 39 behandelten Patienten in Kohorte A2 mit zu Baseline mess-

barer Krankheit, betrug die bestätigte ORR 15,4%. Darin enthalten waren sechs Patienten, die ein partielles Ansprechen erreicht hatten. Bei 66 PSA-bewertbaren Patienten belief sich die bestätigte PSA₅₀-RR auf 27,3%. Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression betrug 3,5 Monate.

Bei den 71 behandelten Patienten betrug das mediane rPFS 8,1 Monate und das mediane OS 20,2 Monate. Die bestätigte ORR bei Subpopulationen der Patienten in Kohorte A2 mit zu Baseline messbarer Krankheit und HRD-positiven (n=20) versus HRD-negativen/NE (n=19) Tumoren betrug 25,0% versus 5,3%. Die bestätigte PSA₅₀-RR bei Subpopulationen der PSA-evaluierbaren Patienten in Kohorte A2 mit HRD-positiven (n=31) versus HRD-negativen/NE (n=35) Tumoren betrug 41,9% versus 14,3%. Bei allen behandelten Patienten in Kohorte A2 mit HRD-positiven (n=34) versus HRD-negativen/NE (n=37) Tumoren betrug das mediane rPFS 10,9 versus 5,6 Monate und medianes OS 22,7 versus 19,0 Monate.

Sicherheit bei den Kohorten A1 und A2

In Kohorte A1 und A2 waren Erbrechen (40,9% bzw. 40,8%) und Anämie (20,5% bzw. 14,1%) die häufigsten behandlungsbezogenen unerwünschten Ereignisse (TRAE) jeden Grades und der Grade 3–4. Die Abbruchraten aufgrund von TRAE lagen bei 27,3% bzw. 23,9%.

Red. ◀

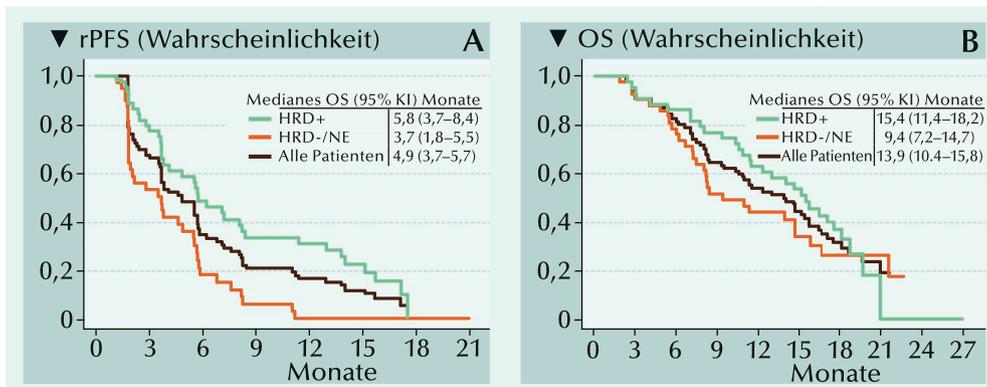


Abb. 2: Kaplan-Meier-Graphiken für (A) rPFS und (B) OS aller behandelten Patienten und gesondert nach HRD-Status der Kohorte A1 (mit vorheriger Chemotherapie).

Fizazi K, Retz M, Petrylak DP, et al. 2022. Nivolumab plus rucaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer: results from the phase 2 CheckMate 9KD trial. J Immunother Cancer 10:e004761.

Anzeige

Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs (mCRPC) ADXS31142-Immuntherapie mit und ohne Pembrolizumab: KEYNOTE-046 – Open-Label-Studie der Phase I/II

Bei ADXS31-142 handelt es sich um eine gegen PSA gerichtete Immuntherapie auf der Basis lebendiger abgeschwächter *Listeria monocytogenes*. Aktuell wurden bei Patienten mit mCRPC die Monotherapie mit ADXS31-142 und die Kombinationstherapie von ADXS31-142 plus Pembrolizumab bewertet.

- Die Kombination von ADXS31-142-Immuntherapie mit Pembrolizumab erwies sich als sicher und gut verträglich.

- Das ermittelte Gesamtüberleben bei mCRPC-Patienten rechtfertigt die weitere Austattung dieser Kombination.

- Die vorläufigen Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Kombination einer PSA-spezifischen Immuntherapie (ADXS31-142) mit dem Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab die klinischen Ergebnisse bei Patienten mit mCRPC verbessern kann, weitere Tests sind aber erforderlich.

In die Phase-I/II-Studie wurden mCRPC-Patienten aufgenommen, die nach ≤ 2 vorherigen systemischen Behandlungsschemata eine Progression hatten.

In Teil A wurde eine intravenöse ADXS31-142-Monotherapie alle 3 Wochen (q3w) verabreicht. Teil A Monotherapie-Arm (MT-A; n=13) diente zugleich der Dosisfindung des ADXS31-142 für den Kombinationstherapie-Arm (KT-A; n=37) als Teil B definiert. In Teil B wurden ADXS31-142 plus Pembrolizumab (200 mg) alle 3 Wochen intravenös 3 Dosen verabreicht mit einer vierten Dosis Pembrolizumab 3 Wochen später (12-Wochen Zyklen) für bis zu 24 Monate oder bis zur Progression/Toxizität. Endpunkte waren Sicherheit, Gesamtansprechrate, progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS).

Behandlung und Baseline-PSA

Im MT-A war die ADXS31-142 Dosisierung für den KT-A mit 1×10^9 koloniebildenden Einheiten bestimmt worden. Diese Dosis ADXS31-142 plus Pembrolizumab (200 mg) Q3W

für 3 Dosen mit einer vierten Dosis Pembrolizumab drei Wochen danach wurde im KT-A für bis zu 24 Monate oder bis zur Progression/Toxizität verabreicht. Das mediane Baseline-PSA der Patienten im KT-A übertraf das der Patienten im MT-A (42 vs. 19 ng/ml).

Sicherheit

Alle 50 Patienten, die zumindest eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, erfuhren zumindest ein behandlungsverursachtes unerwünschtes Ereignis (bvUE). In beiden Behandlungsarmen waren Schüttelfrost und Fieber am häufigsten. Im MT-A hatten fünf Patienten (38%) bvUE vom Grad ≥ 3 vs. 11 Patienten (30%) im KT-A.

Schwerwiegende UE (SUE) hatten drei Patienten (23%) im MT-A und 20 Patienten (54%) im KT-A. Zwei Patienten im MT-A hatten drei als behandlungsverursacht erwogene SUE. Im KT-A traten bei acht Patienten 10 behandlungsbezogene SUE auf – darunter Hypertonie, Hypotonie, Thrombozytopenie, Fatigue, Dehydrierung, Pyrexie und Pneumonitis.

enten im KT-A als bestes Ansprechen.

Zwei (25%) von den 8 bewertbaren Patienten im MT-A und 11 (38%) von den 29 bewertbaren Patienten im KT-A hatten zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlung gegenüber Baseline verringerte PSA-Spiegel. Aus dieser Subgruppe erreichten ein Patient (13%) im MT-A und 5 Patienten (17%) im KT-A eine PSA-Reduktion um $\geq 50\%$.

Das mediane PFS betrug 2,2 Monate im MT-A und 5,4 Monate im KT-A. Das mediane OS erreichte 7,5 Monate im MT-A und 33,7 Monate im KT-A (Abb.). Eine prolongierte Überlebensdauer war bei Patienten im KT-A von einer vorausgegangenen Therapie mit Docetaxel oder dem Vorliegen von viszerale Metastasen abhängig. Bei Patienten, die zuvor kein Docetaxel erhalten hatten (n=17), war das mediane OS nicht erreicht und betrug 16,0 Monate bei den Patienten, die zuvor mit Docetaxel behandelt worden waren (n=20). Bei Patienten mit viszerale Metastasen (n=11), betrug das mediane OS 16,4 Monate und bei Patienten ohne viszerale Metastasen (n=26) 33,7 Monate.

Ein Patient mit stabiler Krankheit setzte die Kombinationstherapie mit Pembrolizumab und ADXS31-142 für 21 Monate über die 2-jährige Begrenzung des Studienprotokolls hinaus in einer gesonderten Investigational New Drug Application fort.

Red. ◀

Stein MN, Fong L, Tutrone R, et al. 2022. ADXS31142 immunotherapy \pm pembrolizumab treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer: Open-label phase I/II KEYNOTE-046 study. *Oncologist* 27:453–461.

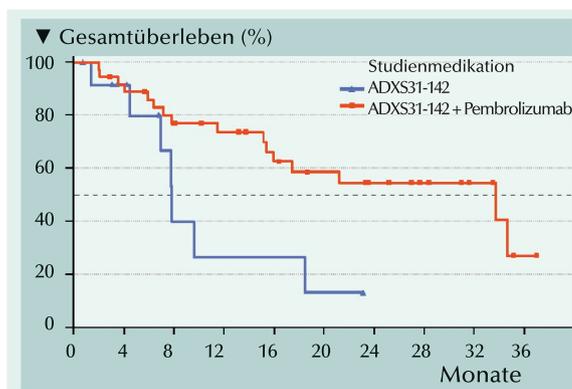


Abb.: Kaplan-Meier-Kurven für Gesamtüberleben nach Monotherapie mit ADXS31-142 oder Kombinationstherapie mit ADXS31-142 plus Pembrolizumab.

Effektivität

Eine nach RECIST 1.1 messbare Krankheit hatten 8 Patienten im MT-A und 29 Patienten im Kombinations-Arm. In keinem dieser Fälle wurde objektives Ansprechen registriert. Stabile Krankheit (SD) erreichen vier Patienten (31%) im MT-A und 21 (57%) Pati-

Anzeige

Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs Pembrolizumab plus Docetaxel/Prednison

Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC) erhalten häufig Docetaxel nachdem sie gegenüber Abirateron oder Enzalutamid resistent geworden sind. Doch es wird weiterhin nach effektiveren Behandlungen gesucht. In diesem Zusammenhang sollten Effektivität und Sicherheit von Pembrolizumab plus Docetaxel/Prednison bei Patienten mit mCRPC bewertet werden. Aktuell wurden Langzeitergebnisse von KEYNOTE-365 Kohorte B berichtet.

- Bei chemotherapie-naiven mCRPC-Patienten, deren Behandlung mit Abirateron oder Enzalutamid fehlgeschlagen war, zeigte die Kombination von Pembrolizumab plus Docetaxel/Prednison Antitumoraktivität.
- Die Verträglichkeit stand im Einklang mit den Profilen der einzelnen Substanzen.

In Kohorte B der Phase-1b/2-Studie KEYNOTE-365 waren chemotherapienaive mCRPC-Patienten aufgenommen worden, bei denen eine Behandlung über ≥ 4 Wochen mit Abirateron oder Enzalutamid fehlgeschlagen war, oder zur Intoleranz geführt hatte, und diese innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening einen Progress erlitten hatten.

Pembrolizumab 200 mg IV (Q3W), Docetaxel 75 mg/m² IV Q3W und orales Prednison 5 mg bid. Die primären Endpunkte waren Sicherheit, die PSA-Ansprechrates und die objektive Ansprechrate (ORR) gemäß Bewertung nach RECIST v1.1 durch einen verblindeten, unabhängigen zentralen Review (BICR).

Exposition

Von Kohorte B wurden 104 Patienten (medianes Alter: 68 Jahre) mit einem medianen PSA von 44,1 ng/ml (Interquartilbereich [IQR] 17,1–131,4)

behandelt. Die mediane Zeit von der Zuweisung bis zum Daten-Cutoff betrug 32,4 Monate (IQR 12,2–27,8). Bis dahin hatten 101 Patienten (97%) die Behandlung abgesetzt. Bei 81 (78%) von ihnen war dafür ein Progress und bei 15 unerwünschte Ereignisse (uE) der Grund.

Die Patienten hatten median 12 Zyklen (IQR 7,5–15) von Pembrolizumab und 8,5 Zyklen (IQR 6–10) von Docetaxel erhalten. Bei allen Patienten waren es zumindest zwei Zyklen beider Substanzen, und 65 (63%) erhielten zumindest zehn Zyklen von Pembrolizumab und 86 (83%) zumindest sechs Zyklen von Docetaxel. Als mediane Therapiedauer – der Zeit zwischen erster und letzter Dosis – ergaben sich 7,7 Monate (IQR 4,8–9,7).

Effektivität

Bei 35/103 Patienten wurde ein PSA-Ansprechen bestätigt (34% und 27% bei Patienten mit nach RECIST messbarer Krankheit (**Abb.**). Von 24 Patienten mit PD-L1-positivem Tumor, erlitten 16 eine PSA-Abnahme – in neun Fällen $\geq 50\%$. Bei insgesamt 56/75 Patienten (75%) mit PD-L1-negativem Tumor wurde eine PSA-Abnahme ermittelt – in 35 Fällen (47%) $\geq 50\%$.

Die bestätigte ORR für Patienten mit messbarer Krankheit betrug 23% (kein komplettes, 12 partielle Ansprechen). Die durch den BICR ermittelte Krankheitskontrollrate (DCR) für die Ge-

samtpopulation betrug 54%. ORRs und DCRs waren in den Subgruppen vergleichbar. Eine Größenabnahme der Zielläsionen erreichten 47 von 52 Patienten – in 22 Fällen von $>30\%$.

Bei 12 Respondern wurde durch den BICR eine mediane Dauer des objektiven Ansprechens (DOR) von 6,3 (3,4–9,0+) Monaten bestätigt, und 8 Patienten hatten eine Ansprechdauer von 6 Monaten nach Kaplan-Meier-Schätzung. Das mediane radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS) betrug 8,5 Monate. Als 6- und 12-monatige rPFS-Rate wurden 77% bzw. 26% registriert. Das mediane OS betrug 20,2 Monate und die 6- und 12-monatige OS-Rate 96% bzw. 76%.

Sicherheit

Vom Untersucher der Behandlung zugeschriebene uE traten bei 100 Patienten (96%) auf. Bei 46 Patienten (44%) kam es zu behandlungsbezogenen uE der Grade 3–5. Eine Inzidenz $\geq 20\%$ verzeichneten Diarrhoe, Fatigue, Alopezie, Dysgeusie, Brechreiz, periphere Neuropathie und Asthenie.

Insgesamt sieben Patienten starben an uE. Fünf Fälle waren ohne Beziehung zur Behandlung. Zwei Todesfälle durch uE (beide Pneumonitis, einem immunvermitteltem uE) standen nach Festlegung durch den Untersucher mit der Behandlung im Zusammenhang. *Red.* ◀

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

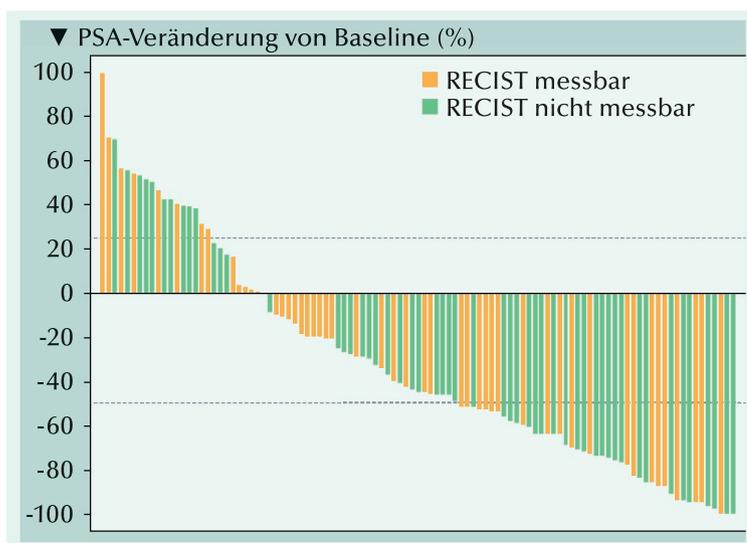


Abb.: Prozentuale PSA-Veränderung von Baseline (bestätigt und unbestätigt).

Anzeige

Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Objektives bildgebendes Ansprechen auf immunonkologische Kombinationen in der Erstlinientherapie

Der Zusammenhang zwischen der Erstlinienbehandlung von metastasierten Nierenzellkarzinom (mNZK)-Patienten mit einer Kombination von Immunonkologika (IOIO) und dem vom Arzt bewerteten objektiven bildgebenden Ansprechen (obA) wurde noch nicht analysiert. Die Wahrscheinlichkeit eines obA (d.h. komplettes oder partielles Ansprechen) auf die Erstlinien-Kombinationstherapie mit IOIO vs. der Kombinationstherapie eines IO mit einem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF)-Inhibitor (IOVE) bei mNZK-Patienten sollte verglichen werden.

• Das vom behandelnden Arzt bewertete objektive Ansprechen in der Bildgebung stand bei mNZK-Patienten mit verlängertem OS und der Zeit bis zur nächsten Behandlung im Zusammenhang.

• Bei der Behandlung mit einer IOVE-Therapie war die Chance des objektiven bildgebenden Ansprechens deutlich höher als mit einer IOIO-Therapie.

Daten von mRCC-Patienten, die eine Erstlinienbehandlung mit IOVE- oder IOIO-Regimen erhalten hatten, wurden analysiert. Primärer Endpunkt war der vom behandelnden Arzt bewertete Unterschied des obA auf die als Erstlinientherapie erhaltene IO-Kombination.

Baseline-Charakteristika

Erstlinientherapien mit IOIO und IOVE hatten 657 (73,1%) bzw. 242 (26,9%) der Patienten erhalten. Insgesamt 381 Teilnehmer hatten ein obA auf die Erstlinientherapie. Bei 518 Teilnehmern lag kein obA vor. Von 794 Patienten mit verfügbaren Angaben zur IMDC-Risikogruppe hatten 127 ein günstiges Risiko, 442 ein intermediäres Risiko und 225 ein ungünstiges Risiko. Responder hatten eher als Non-Responder ein günstiges IMDC-Risiko.

Als bestes Gesamtansprechen wurden 37 (4,1%) Komplettansprechen, 344 (38,3%) partielle Ansprechen,

315 (35,0%) Mal stabile Krankheit und 203 (22,6%) Mal Krankheitsprogression registriert.

Objektives bildgebendes Ansprechen und Überlebensdaten

Bei Patienten mit einer IOIO-Erstlinientherapie stand das obA mit verlängertem OS im Zusammenhang, wie es aus dem frühen und anhaltenden Auseinanderlaufen der Überlebenskurven ersichtlich ist (Abb. 1). Das mediane OS war bei den Respondern nicht abschätzbar vs. 26,8 Monate bei den Non-Respondern ($p < 0,001$). Ein großer Anteil der Patienten in der IOIO-Gruppe erlebte Krankheitsprogression als bestes Gesamtansprechen. Dabei hatten 145 Patienten (27,5%) ein erheblich vermindertes medianes OS von 8,4 Monaten. Dagegen hatten 17 Patienten (12,2%) in der IOVE-Gruppe die Krankheitsprogression als bestes Gesamtansprechen erfahren. Ihr medianes OS war mit 18,5 Monaten besser.

In der IOVE-Gruppe trennten sich die OS-Kurven der Responder und der Non-Responder erst nach 13 Monaten. Die Responder erreichten ein medianes OS von 55,9 Monaten vs. 33,1 Monate bei Non-Respondern ($p = 0,02$; Abb. 2). Dieser Befund stand im Zusammenhang mit einem niedrigen Anteil Patienten, bei denen Krankheitsprogression festgestellt worden war (12,2%), und den günstigen Ergebnissen bei Patienten mit stabiler Krankheit, die ein medianes OS von 31,6 Monaten und eine 1-Jahres OS-Rate von 95,7% erreicht hatten.

Beschränkt auf Patienten mit intermediärem und ungünstigem IMDC-Risiko betrug das mediane OS mit der IOIO-Therapie 44,4 Monate vs. 42,5 Monate mit einer IOVE-Therapie ($p = 0,15$; Abb. 3). Red. ◀

Navani V, Ernst M, Wells JC, et al. 2022. Imaging response to contemporary immunology combination therapies in patients with metastatic renal cell carcinoma. JAMA Network 5:e2216379.

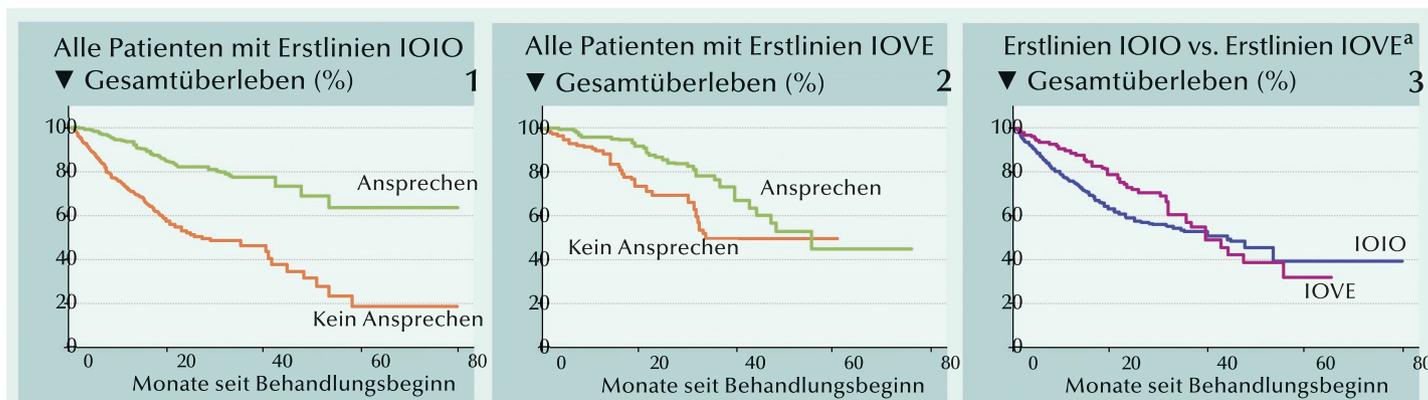


Abb.: Kein Ansprechen schließt stabile oder progrediente Krankheit ein und bildgebendes Ansprechen umfasst komplettes oder partielles Ansprechen. IOIO = eine Therapie mit Ipilimumab-Nivolumab. IOVE = Immunonkologikum plus vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Inhibitor (Axitinib-Pembrolizumab, Axitinib-Avelumab, Lenvatinib-Pembrolizumab und Cabozantinib-Nivolumab). ^aIn beiden Gruppen nur Patienten mit intermediärem und ungünstigem IMDC-Risiko.

Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Onkologische Ergebnisse einer verzögerten Nephrektomie nach optimalem Ansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren

Im gegenwärtigen Zeitalter der Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) bleiben die Rolle und das optimale Timing einer Nephrektomie bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (mNZK) ungeklärt. Aktuell sollten die onkologischen Ergebnisse bei Patienten bewertet werden, die auf eine ICI-basierte Behandlung ansprachen und sich danach verzögert der Nephrektomie unterzogen hatten.

In die retrospektiven Analyse wurden 30 Patienten mit mNZK einbezogen, die sich nach ICI-Behandlung an den Metastasenorten eingetretener Komplettremission (CR) oder größeren (>80%) Partialremission (gPR) der partiellen oder radikalen Nephrektomie unterzogen hatten. Bewertet wurden das krankheitsfreie Überleben (DFS), das progressionsfreie Überleben (PFS), das Gesamtüberleben (OS) und die eventuelle Einstellung der systemischen Behandlung.

Präoperative Patientencharakteristika

Die Patienten (medianes Alter 61,5 [35–79] Jahre) wurden zwischen 2017 und 2021 operiert. Bei zwei Drittel der Patienten hatte bei der Diagnose ein Stadium T3–4 vorgelegen (fünf hatten einen Venacava-Thrombus). Metastasenorte waren die Lungen (n=25), die Knochen (n=8), die Lymphknoten (n=8), die Nebennieren (n=3), das Gehirn (n=2) und die Leber (n=1). Bei 16 Patienten lag nur ein Metastasenort vor. In den meisten Fällen war ein intermediäres IMDC-Risiko diagnostiziert worden.

In 63,3% der Fälle (n=19/30) war ein ICI als Erstlinientherapie und in 33,3% der Fälle (n=10/30) in der Zweitlinie nach einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) eingesetzt worden. Ein Patient erhielt den ICI erst als dritte Therapieoption. Die Behandlungsregime waren Nivolumab + Ipilimumab (n=12), ICI mit einem TKI (n=3) und alleine Nivolumab (n=15). Behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse jeden Grades betrafen 19 Patienten, davon acht der Grade 3–

4, die den Behandlungsabbruch erforderlich machten.

Je die Hälfte der Patienten hatte eine CR und eine gPR an den Metastasenorten. Die mittlere Größe des Nierentumors verringerte sich seit dem Behandlungsbeginn mit ICI bis zum Operationszeitpunkt von 97 mm (Bereich: 18–250 mm) auf 67,5 mm (Bereich: 27–126 mm).

Onkologische Ergebnisse

In fünf Fällen war eine pathologische CR (pT0) erreicht worden. Bei sieben Patienten kam es nach einem medianen Follow-up der ICI-Behandlung von 32,7 Monaten und 19,5 Monaten nach der Nephrektomie zum Rezidiv oder der Progression. Von fünf Todesfällen waren vier auf die Krankheit zurückzuführen. Neunzehn Patienten beendeten die systemische Behandlung und hielten am Follow-up-Ende eine CR aufrecht. Die DFS-Rate der gesamten Kohorte betrug 86,2% nach 6 Monaten, 77,7% nach 12 Monaten und 69,1% nach 24 Monaten. Progressionsfrei nach 12 und 24 Monaten waren 96,7% bzw. 78,3%

der Patienten. Die 12- und 24-Monatsraten für OS erreichten 100% bzw. 86,1%. Die 1-Jahresrate für behandlungsfreies Überleben betrug 66,7%.

Prädiktoren für Rezidiv nach Nephrektomie

Als einziger Faktor, der signifikant mit dem Rezidivrisiko nach der Nephrektomie in Verbindung stand, wurde die Art der Remission an den Metastasenorten (CR vs. gPR) identifiziert. Für Patienten mit einer CR betrug die 12-Monats DFS-Rate 93,3%, im Vergleich zu 65,2% für Patienten mit einer gPR ($p=0,022$; **Abb. A**). Auch das PFS unterschied sich bei Patienten mit einer CR und einer gPR beträchtlich (92,3% vs. 63,6% nach 2 Jahren, $p=0,014$; **Abb. B**). Für das OS wurde zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied registriert (93,3% vs. 77,5% nach 2 Jahren, $p=0,12$). *Red. ◀*

Pignot G, Thiery-Vuillemin A, Albigès L, et al. 2022. Oncological outcomes of delayed nephrectomy after optimal response to immune checkpoint inhibitors for metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* DOI: 10.1016/j.euro.2022.07.002.

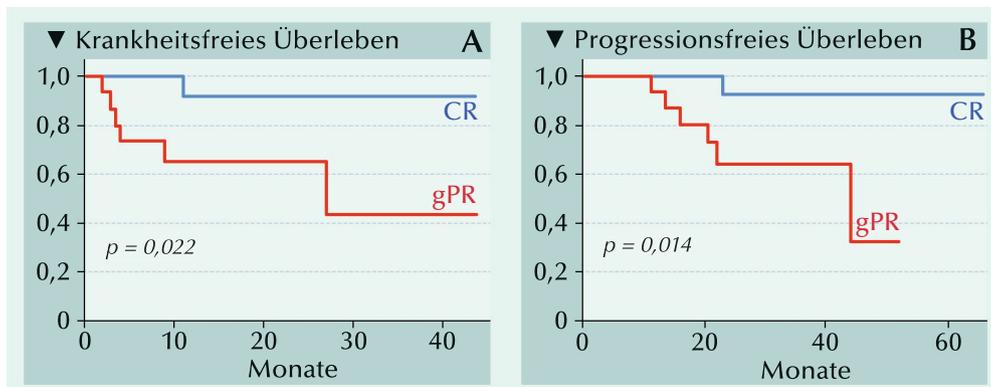


Abb. 2: Krankheitsfreie (A) und progressionsfreie (B) Überlebenskurven entsprechend dem Ansprechen an den Metastasenorten (CR = Komplettrezidiv; gPR = größeres (>80%) partielles Rezidiv).

• Eine hinausgezögerte Nephrektomie begünstigt bei ausgewählten Patienten eine CR nach gutem Ansprechen auf die ICI-Behandlung.

• Mit dieser Strategie wurden über ein Jahr hinaus gute onkologische Ergebnisse erreicht, so dass die Mehrheit der Patienten gegenwärtig ohne systemische Behandlung ist.

Fortgeschrittenes nicht-klarzelliges Nierenzellkarzinom Ergebnisse der Erstlinientherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren

Mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) wurden beim metastasierten klarzelligem Nierenzellkarzinom (NZK) eine eindrucksvolle antitumorale Aktivität nachgewiesen. Dementsprechend stehen sie heute als Standardbehandlung für Patienten mit fortgeschrittener Krankheit zur Wahl. Dagegen wird die Effektivität der ICI-basierten Therapie beim fortgeschrittenem nicht-klarzelligem NZK nur durch deutlich begrenztere Daten unterstützt.

- Bei fortgeschrittenem NZK mit variabler Histologie erweist sich die ICI-basierte Therapie in der Erstlinie vielfach als effektiv.
- Den Benefit der ICI-Therapie scheint in erster Linie die papilläre Subgruppe zu gewährleisten.
- Bei anderen kleineren Subgruppen bleibt die Effektivität der ICI-Therapie uneindeutig.
- Diese Real-World-Daten sind als Anleitung für die klinische Entscheidungsfindung geeignet.

Insgesamt 1.145 Patienten mit metastasiertem nicht-klarzelligem NKZ wurden retrospektiv identifiziert und anhand der Erstlinientherapie in drei Gruppen klassifiziert: ICI-basierte Therapie (Monotherapie oder Kombination), sowie Monotherapien mit einem vaskulärem endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF)-Inhibitor oder einem mammalian target of rapamycin (mTOR)-Inhibitor. Primäres Ergebnis war das Gesamtüberleben (OS). Sekundäre Ergebnisse waren die Zeit bis zum Behandlungsversagen (ZbzBV) und die objektive Ansprechrate (ORR).

Der häufigste Subtyp war das papilläre NKZ (54,9%). Als Erstlinientherapie erhielten 74,3% der Patienten eine VEGF-Monotherapie, 15% eine mTOR-Monotherapie und 10,7% eine ICI-basierte Therapie.

Zeit bis zum Behandlungsversagen

In der Gesamtkohorte betrug die mediane ZbzBV für die Patienten

mit ICI-basierter Therapie 6,9 Monate gegenüber 5,0 Monaten in der VEGF-Gruppe und 3,9 Monaten in der mTOR-Gruppe. Wurden Adjustierungen für die IMDC-Risikogruppe, den histologischen Subtyp und das Alter vorgenommen, belief sich das Hazard Ratio (HR) für die ZbzBV beim Vergleich der ICI-basierten Therapie mit der VEGF-Gruppe auf 0,7 ($p=0,002$) und beim Vergleich mit der mTOR-Gruppe auf 0,57 ($p < 0,0001$).

In der Subgruppe mit papillärem NKZ betrug die mediane ZbzBV für Patienten mit einer ICI-basierten Therapie 9,2 Monate vs. 5,1 Monate in der VEGF-Gruppe und 4,4 Monate in der mTOR-Gruppe.

Objektive Ansprechrate

In der Gesamtkohorte betrug die ORR in der ICI-Gruppe 27,2%, in der VEGF-Gruppe 14,5% und in der mTOR-Gruppe 9%. Die Rate für Komplettansprechen erreichte in der ICI-Gruppe 3,9%, in der VEGF-Gruppe

1% und in der mTOR-Gruppe 2,2%. Bei den spezifischen histologischen Subtypen, waren die Ansprechraten auf die ICI-Therapie in der papillären und nicht-klassifizierten Subgruppe numerisch höher, in der chromophoben Subgruppe dagegen niedriger als auf die VEGF- und die mTOR-Therapie. Nach Inbetrachtziehung der IMDC-Risikogruppe, des histologischen Subtyps und des Alters hatten die Patienten in der ICI-Gruppe gegenüber

der VEGF- und der mTOR-Gruppe eine wesentlich höhere Chance, ein Tumoransprechen zu erreichen. Das Odds Ratio für die ORR von ICI-basierter Therapie vs. VEGF-Therapie betrug 2,1, $p=0,003$) und 3,3, $p=0,002$) beim Vergleich der ICI-Gruppe mit der mTOR-Gruppe.

Überlebensdaten

Das mediane OS für diejenigen, die in der Erstlinie eine ICI-basierte Therapie erhalten hatten, betrug 28,6 Monate im Vergleich zu 16,4 Monaten in der VEGF-Gruppe und 12,2 Monaten in der mTOR-Gruppe. Nach Adjustierung für die IMDC-Risikogruppe, histologischen Subtyp und Alter, errechnete sich beim Vergleich einer ICI-basierten Therapie mit einer VEGF-Therapie ein HR für OS von 0,57 ($p < 0,0001$) und ein HR von 0,50 ($p < 0,0001$) zwischen einer ICI-basierten Therapie und einer mTOR-Therapie.

In der Subgruppe Patienten mit papillärem NZK war das mediane OS bei jenen mit ICI-basierter Therapie noch nicht erreicht vs. 17,2 Monate in der VEGF-Gruppe und 13,1 Monate in der mTOR-Gruppe (Abb.). Nach Berücksichtigung der IMDC-Risikogruppe, des papillären und nicht-papillären Subtyps und des Alters errechnete sich beim Vergleich der ICI-basierten Therapie gegenüber der VEGF-Therapie für das OS ein HR von 0,43 ($p=0,009$) und von 0,37 ($p=0,004$) gegenüber der mTOR-Therapie. Red. ◀

Graham J, Wells JC, Dudani S, et al. 2022. Outcomes of patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma treated with first-line immune checkpoint inhibitor therapy. Eur J Cancer 171:124–132.

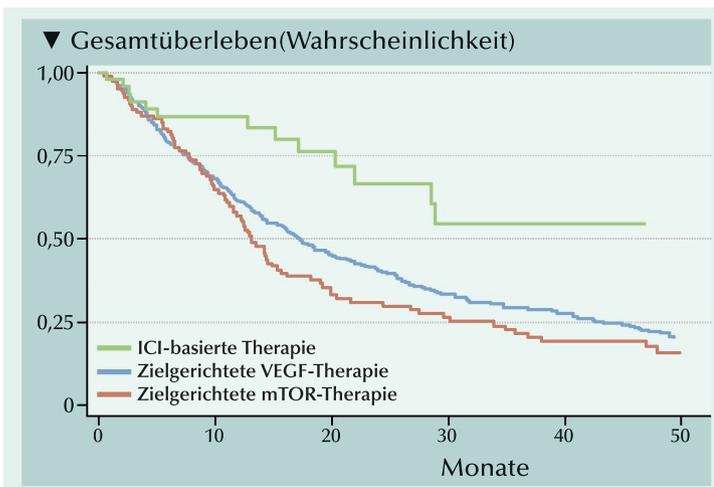


Abb.: Gesamtüberleben bei metastasiertem papillärem Nierenzellkarzinom nach Art der Erstlinientherapie.

Metastasiertes Urothelkarzinom Bempegaldesleukin plus Nivolumab in der Erstlinie: PIVOT-02

Obwohl sich die Behandlungslandschaft in letzter Zeit verändert hat, bleiben unerfüllte Bedürfnisse nach effektiven, tolerierbaren, chemotherapiefreien Behandlungsregimen für Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom (mUC) – insbesondere für nicht Cisplatin-geeignete Patienten. Aktuell sollten bei Patienten mit fortgeschrittenem/mUC in der multizentrischen Phase-2-Studie PIVOT-02 das immunstimulatorische pegylierte Interleukin-2 Bempegaldesleukin (BEMPEG) plus Nivolumab bewertet werden.

In PIVOT-02 wurden Patienten mit zuvor unbehandeltem, lokal fortgeschrittenem/chirurgisch nicht-resezierbarem oder mUC (n=41) aufgenommen. Sie erhielten BEMPEG 0,006 mg/kg plus Nivolumab i.v. dreiwöchentlich 360 mg. Die primären Ziele waren die Sicherheit und die objektive Ansprechrates (ORR) bei Patienten mit messbarer Krankheit und zumindest einer postbasalen Bewertung des Tumoransprechens. Sekundäre Ziele waren das Gesamtüberleben (OS), das progressionsfreie Überleben (PFS) und die Rate des klinischen Benefits (CBR). Mit exploratorischen Biomarkeranalysen sollte die Assoziation zwischen potenziellen Biomarkern (CD8⁺ tumorinfiltrierende Lymphozyten, Tumor-Mutationslast und IFN- γ -Geneexpressionsprofil) und Ansprechen getestet werden.

Primäre Analyse: Sicherheit

Behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse (TRAE) der Grade 3/4 traten bei 11 Patienten auf.

Einen Abbruch einer der beiden Medikationen aufgrund TRAE betraf sechs Patienten. Bei drei Patienten führten TRAE zur Dosisreduktion von BEMPEG. Schwerwiegende TRAE betrafen 11 Patienten; Pyrexie war mit vier Fällen am häufigsten. Es gab keine behandlungsbedingten Todesfälle.

Primäre Analyse: ORR

Die vom Untersucher bestimmte ORR betrug 35% (13/37); davon 7/37 CR und 6/37 PR (Abb.). Ansprechen wurde bei 6/15 Patienten mit PD-L1-positivem mUC und 4/15 Patienten mit PD-L1-negativem Tumor ermittelt. In

drei Fällen war der PD-L1-Status nicht bekannt. Sieben von 13 für Cisplatin nicht-geeigneten Patienten hatten objektives Ansprechen.

Sekundäre Analyse: DOR und CBR

Bei Patienten, die ansprachen, war die mediane DOR was nicht erreicht (95% KI 8,9–nicht erreicht).

Die CBR betrug insgesamt 59% (22/37); davon 13/23 nicht für Cisplatin geeignete Patienten und 9/14 Patienten, die zwar für Cisplatin geeignet waren, aber die Standardbehandlung ablehnten.

Sekundäre Analyse: Überleben

Zum Daten-Cutoff betrug das mediane PFS 4,1 Monate. Die PFS-Rate

erreichte 32% nach 12 Monaten und 20% nach 24 Monaten. Das mediane PFS betrug für Patienten mit PD-L1-positivem mUC 4,1 Monate und 3,5 Monate für Patienten mit PD-L1-negativem mUC.

Das mediane OS betrug 23,7 Monate. Nach 12 und 24 Monaten ergaben sich OS-Raten von 69% bzw. 49%. Für Patienten mit PD-L1-positivem und PD-L1-negativem mUC betrug das mediane OS 22,8 bzw. 23,7 Monate – für Cisplatin-ungeeignete Patienten waren es 22,8 Monate.

Red. ◀

Siefker-Radtke AO, Cho DC, Diab A, et al. 2022. Bempegaldesleukin plus Nivolumab in First-line Metastatic Urothelial Carcinoma: Results from PIVOT-02. Eur Urol 82:365–373.

• Die Ergebnisse erbringen den vorläufigen Nachweis der Sicherheit und der Effektivität von BEMPEG plus NIVO bei Patienten mit fortgeschrittenem/mUC.

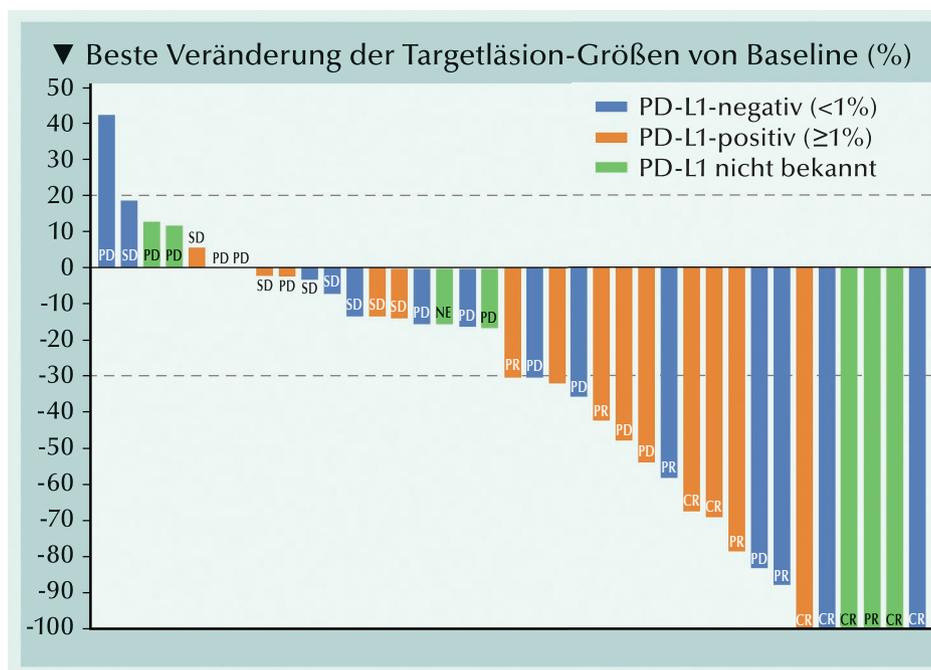


Abb.: Effektivität von Bempegaldesleukin plus Nivolumab (Untersucher-Bewertung). Wasserfalldiagramm der maximalen Veränderung der Tumorgröße von Baseline für die Population mit bewertbarem Ansprechen (Patienten mit messbarer Krankheit nach RECIST v1.1 zu Baseline und zumindest einer postbasalen Bewertung des Tumoransprechens; n=37). CR = Komplettsprechen; NE; nicht evaluierbar; PD = progressive Krankheit; PD-L1 = Programmed death-ligand 1; PR = partielles Ansprechen; SD = stabile Krankheit.

Muskelinvasiver Blasenkrebs

10-Jahres-Follow-up der BC2001-Studie zur Radiochemotherapie

• Das 10-Jahres-Follow-up liefert eine überzeugende Bestätigung für die simultane Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil und Mitomycin C als eine Standardbehandlung für Patienten mit muskelinvasivem Blasenkrebs, die sich für eine organerhaltende Therapie entscheiden.

• Bei ausgewählten Patienten erweist sich die Organerhaltung als eine valide Alternative zur radikalen Zystektomie.

In der randomisierten Phase-3-Studie BC2001 zur blasenerhaltenden Behandlung bei muskelinvasivem Blasenkrebs (MIBC) wurde durch Hinzufügen von Fluorouracil und Mitomycin C zur Strahlentherapie eine verbesserte lokoregionale Kontrolle nachgewiesen. Die Analyse des 10-Jahres-Follow-up sollte zeigen, ob die beim MIBC mit Chemotherapie ergänzte Strahlentherapie den Vorteil auch langfristig beibehält.

In die 2x2-faktorielle Studie BC2001 wurden 458 Patienten mit T2-T4a N0M0 MIBC aufgenommen. Von ihnen wurden 360 Patienten randomisiert einer Strahlentherapie oder einer Radiochemotherapie zugeordnet, und 219 Patienten erhielten randomisiert eine Standard-Strahlentherapie für die gesamte Blase oder eine reduzierte Hochdosis-Volumen-Strahlentherapie.

Mit Radiochemotherapie war sowohl die lokoregionale Kontrolle als auch invasive lokoregionale Kontrolle verbessert (HR 0,61, $p=0,004$; Abb. bzw. HR 0,55, $p=0,006$). Dieser Vorteil für die Radiochemotherapie gegenüber der Strahlentherapie

spiegelte sich in allerdings nicht signifikant vorteilhafteren Ergebnissen für das krankheitsfreie Überleben (HR 0,78, $p=0,069$), das metastasenfreie Überleben (HR 0,78, $p=0,089$), das Gesamtüberleben (HR 0,88, $p=0,3$) und das Blasenkrebs-spezifische Überleben (HR 0,79, $p=0,11$) wieder.

Die 5-Jahre-Zyستektomie betrug 14% mit Radiochemotherapie vs. 22% mit Strahlentherapie (HR 0,54, $p=0,034$).

Zwischen der Standard- und der reduzierten Hochdosis-Volu-

men-Strahlentherapie wurden keine Unterschiede registriert. Red. ◀

Hall E, Hussain SA, Porta N, et al. 2022. Chemoradiotherapy in muscle-invasive bladder cancer: 10-yr follow-up of the phase 3 randomised controlled BC2001 trial. Eur Urol 82:273–279.

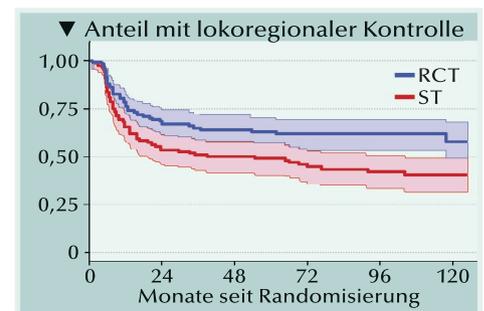


Abb.: Lokoregionale Krankheitskontrolle. RCT = Radiochemotherapie; ST = Strahlentherapie.

Muskelinvasives Urothelkarzinom (MIUC)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)

bei adjuvantem Nivolumab nach radikaler Resektion

Bei Patienten mit MIUC sollten in der randomisierten, kontrollierten Phase-3-Studie CheckMate 274 Einflüsse von adjuvantem Nivolumab auf die HRQoL nach radikaler Resektion bewertet werden.

• Die Analyse lässt erkennen, dass die durch Behandlung mit Nivolumab verzögerte Rezidivierung nach radikaler Resektion auch die Verschlechterung der HRQoL verhindern kann.

• Mit Nivolumab verlängerte sich bei Patienten mit MIUC das DFS, ohne die Beeinträchtigung der HRQoL.

In die Bewertung gingen Daten von 709 Patienten der laufenden Studie zu adjuvantem Nivolumab ein. Die HRQoL wurde anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) und des Lebensqualitätsfragebogens EQ-5D-3L mit einer visuellen Analogskala (VAS) für allgemeine Gesundheit bewertet.

Die EORTC QLQ-C30- und VAS-Scores waren zu Baseline in beiden Behandlungsarmen allgemein vergleichbar. Die HRQoL blieb unter der Behandlung in beiden Behandlungsarmen in der gesamten mit EORTC QLQ-C30/VAS auswertba-

ren Population – inklusive der Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ – weitgehend erhalten. In der gesamten mit EORTC QLQ-C30/VAS auswertbaren Population schnitt Nivolumab gegenüber Placebo nicht nachrangig ab. Gemäß dem EORTC QLQ-C30 und der VAS erfuhren Patienten weder mit Nivolumab noch mit Placebo eine klinisch bedeutsame Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands oder der QoL. Eine Nichtinferiorität von Nivolumab gegenüber Placebo wurde bei allen Domänen für die HRQoL registriert.

Die mediane Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung bei Fatigue betrug für Nivolumab 41,0 Wochen und 44,3 Wochen für Placebo (Ha-

zard Ratio [HR]: 1,11; 95% KI, 0,89–1,39). Auf der visuellen Analogskala war die mediane Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung mit Nivolumab nicht erreicht gegenüber 57,6 Wochen mit Placebo (HR: 0,78; 95% KI, 0,61–1,00). Für die anderen Ergebnisse war die mediane Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht. Die Ergebnisse waren für Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ vergleichbar. Red. ◀

Witjes JA, Galsky MD, Gschwend JE, et al. 2022. Health-related quality of life with adjuvant nivolumab after radical resection for high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma: Results from the phase 3 CheckMate 274 trial. Eur Urol Oncol <https://doi.org/10.1016/j.euo.2022.02.003>

Effekte einer Testosterontherapie auf Körperzusammensetzung und Metabolismus hängen vom Ausgangstestosteronspiegel ab

Eine Testosterontherapie hat bei hypogonadalen Männern einen günstigen Einfluss auf die Körperzusammensetzung, die Knochenmineraldichte (KMD) und die Stoffwechselgesundheit. Nachdem bereits nachgewiesen werden konnte, dass die Anhebung der KMD in der Wirbelsäule mit einer Testosterontherapie umso effektiver ausfällt, je niedriger der Ausgangstestosteronspiegel ist, sollte ein vergleichbarer Zusammenhang auch für die Körperzusammensetzung und Stoffwechselfparameter überprüft werden. Aufschluss sollte die sekundäre Analyse einer klinischen Open-label-Studie zur Pharmakogenetik des Ansprechens auf eine Testosterontherapie geben.

In der zwischen 2011 und 2016 durchgeführten Studie wurden 105 Männer (Alter: 40–74 Jahre), mit einer durchschnittlichen morgendlichen Testosteronspiegel <300 ng/dl für 18 Monate mit Testosteron behandelt. Die Teilnehmer wurden nach einem Baseline-Testosteronspiegel (BT) <264 ng/dl ($n=43$) und einem BT ≥ 264 ng/dl ($n=57$) separat analysiert.

Einfluss auf das Ergebnis der Körperzusammensetzung

Bei einem BT <264 ng/dl zeigte sich bei den Männern nach 18 Monaten eine größere Zunahme der gesamten fettfreien Masse als bei denen mit einem BT ≥ 264 ng/dl ($4,2 \pm 4,1\%$ vs. $2,7 \pm 3,8\%$, $p=0,047$). Auch die nicht adjustierte fettfreie Masse an Armen und Beinen war bei den Männern mit einem BT <264 ng/dl sowohl nach 6 als auch 18 Monaten stärker angestiegen als bei den Männern mit einem BT ≥ 264 ng/dl ($8,7 \pm 11,5\%$ vs. $4,4 \pm 4,3\%$, $p=0,033$ bzw. $7,3 \pm 11,6\%$ vs. $2,4 \pm 6,8\%$, $p=0,043$) (Abb. A). Allerdings blieb nach Adjustierung für Alter und BMI nur der Vergleich nach 6 Monaten statistisch signifikant ($p=0,034$).

Bei beiden Gruppen nahm die Fettmasse am gesamten Körper wie auch regional (am Stamm und den Extremitäten) im Laufe der Zeit ab. Es bestanden aber jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Metabolische Profile und Adipokine

Hämoglobin A1c: Der HbA1c-Wert war bei Männern mit einem BT ≥ 264 ng/dl nach 12 Monaten

im Vergleich zu jenen mit einem BT <264 ng/dl signifikant gesunken ($-3,1 \pm 9,2\%$ vs. $3,2 \pm 13,9\%$, $p=0,005$) (Abb. B).

Nach 18 Monaten, bestand in der Gruppe mit einem BT <264 ng/dl eine Zunahme des Nüchternblutzuckers, während er bei höherem BT ≥ 264 ng/dl abgenommen hatte ($13,0 \pm 57,3\%$ vs. $-4,2 \pm 31,9\%$, $p=0,040$).

Lipide: Nach 6 Monaten waren die LDL-Spiegel bei Männern mit einem BT ≥ 264 ng/dl gesunken, während sie in der anderen Gruppe gestiegen waren ($-6,4 \pm 27,5\%$ vs. $12,8 \pm 44,1\%$, $p=0,034$). Die Gesamtcholesterin- und HDL-Spiegel hatten in beiden Gruppen zu allen Zeitpunkten abgenommen – ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Am Studienende wurde für die Triglycerid-Spiegel bei niedrigem BT <264 ng/dl ein Anstieg registriert, während in der Gruppe mit einem höheren BT unverändert blieb. Zwischen den Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied.

Adipokine: Die Leptinspiegel nahmen von Baseline nach 6, 12

und 18 Monaten in beiden Gruppen ab. Allerdings war die Abnahme bei höherem BT nach 18 Monaten signifikant größer als bei niedrigerem BT ($-40,2 \pm 35,1\%$ vs. $-27,6 \pm 31,0\%$, $p=0,034$).

Knochenresultate

KMD mit DEXA: Zu Baseline war die KMD der Lendenwirbelsäule und der Hüfte bei den Männern mit BT <264 ng/dl signifikant höher KMD als bei einem BT ≥ 264 ng/dl ($1,161 \pm 0,15$ g/cm² vs. $1,081 \pm 0,14$ g/cm², $p=0,010$ bzw. $1,124 \pm 0,146$ g/cm² vs. $1,039 \pm 0,12$ g/cm², $p=0,002$). Die jeweilige KMD nahm unter der Testosterontherapie in beiden Gruppen ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen zu.

Knochenumsatzmarker: Die Veränderungen der Spiegel an Osteocalcin, CTX und Sclerostin wiesen zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf. Red. ◀

Deepika FNU, Ballato E, Colleluori G, et al. 2022. Baseline testosterone predicts body composition and metabolic response to testosterone therapy. Front Endocrinol 13:915309.

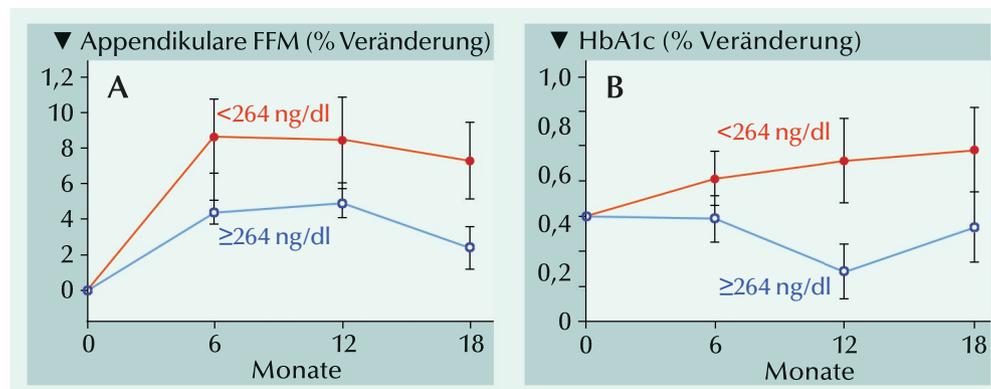


Abb.: Veränderungen (A) der appendikulären fettfreien Masse (FFM) und (B) des glykierten Hämoglobins (HbA1c) mit einer Testosterontherapie bei einem Baseline-Testosteronspiegel <264 ng/dl vs. ≥ 264 ng/dl.

• Eine Testosteron (T)-Therapie führt unabhängig vom Baseline-T-Spiegel zu einer Verbesserung der Körperzusammensetzung.

• Allerdings ist ein Baseline-T-Spiegel von <264 ng/dl mit einer deutlicheren Verbesserung der fettfreien Masse, wohingegen ein Baseline-T-Spiegel von ≥ 264 ng/dl eher eine Verbesserung des metabolischen Profils begünstigt.

34. DGA-Jahrestagung

Andrologische Erkrankungen sind nicht zu unterschätzende Volkskrankheiten

Vom 8. bis 10. September 2022 fand in Gießen die 34. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Andrologie statt. Prof. Sabine Kliesch, DGA-Präsidentin, Münster, kritisierte fehlende Aufmerksamkeit in der Öffentlichkeit, der Politik und der Forschungsförderung für die Andrologie insgesamt und im Besonderen für das Themengebiet der Reproduktionsmedizin. „Potenzstörungen, Hormonmangelerkrankungen des Mannes und Fruchtbarkeitsstörungen sind Volkskrankheiten. Sie betreffen Millionen von Menschen, ihre Häufigkeit des Auftretens ist vergleichbar mit z.B. kardiovaskulären Erkrankungen oder dem Steinleiden. Die männliche Fruchtbarkeit wird zunehmend durch sozio-ökonomische Faktoren, aber auch durch Umwelteinflüsse und angeborene Störungen negativ beeinflusst und in der Konsequenz steigen die Fertilitätsbehandlungen. Dennoch fokussiert die Forschungsförderung stark auf Tumorerkrankungen – und lässt die Forschung am Ursprung des Lebens weitgehend außer Acht“, so Prof. Kliesch. Bisher förderte nur die Deutsche Forschungsgemeinschaft übergreifende Forschungsverbände im Bereich der Reproduktion.

Erstes Förderprogramm für die reproduktive Gesundheit

Aktuell hat das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) ein erstes Programm zur Förderung von interdisziplinären Nachwuchszentren für die reproduktive Gesundheit an universitätsmedizinischen Standorten in Deutschland veröffentlicht. Damit tragen die Anstrengungen des Netzwerks Reproduktionsforschung Früchte: Im „Essener Manifest“, betonen die Wissenschaftler, dass die reproduktive Gesundheit eine wesentliche Basis für die Gesundheit unserer Ge-

sellschaft bildet und dass die Reproduktionsforschung, die in besonderem Maße interdisziplinär und translational ist, in Deutschland durch die Etablierung von Forschungsverbänden langfristig gestärkt werden muss. Reproduktion und reproduktive Gesundheit sind demnach zentrale Bedürfnisse und Rechte des Menschen. „Das Netzwerk ist davon überzeugt, dass dieses Programm eine einzigartige Chance für uns ist, nachhaltige Strukturen für die Forschung zu schaffen und dass damit die Reproduktionsmedizin/-biologie in Deutschland insgesamt erheblich gestärkt wird“, sagt Prof. Kliesch.

Reproduktionsgenetik und Diagnostik der männlichen Infertilität

In den letzten Jahren konnten rund 120 Gene identifiziert werden, die für eine Fruchtbarkeitsstörung verantwortlich sind. Bei Patienten mit Azoospermie erlaubt die moderne Gendiagnostik eine Prognose, ob eine Spermengewinnung aus den

Hoden für eine künstliche Befruchtung angezeigt ist, oder ob es keine Aussicht auf einen Behandlungserfolg gibt. So können unnötige Operationen vermieden werden.

Ganz anders verhält es sich bei Patienten, die in der mikroskopischen Samenuntersuchung überhaupt keine Veränderungen aufweisen und trotzdem unfruchtbar sind: Mit dem „Catsper-Test“ können heute die Genveränderungen identifiziert werden, die einen Bauplandefekt der Spermien anzeigen, sagt Prof. Dr. Frank Tüttelmann, Münster. Bei diesen optisch normalen und normal beweglichen Spermien ist ein Ionenkanal gestört und deswegen können sie die Eizelle nicht befruchten – weder auf natürlichem Weg, noch bei der Unterstützung mittels einfacher Befruchtungsverfahren. Paare, bei denen der Mann die zugrundeliegende Genveränderung hat, können ausschließlich mittels einer assistierten Befruchtung durch die intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) ein Kind bekommen. ◀

„Alte Väter – kranke Kinder?“

In den letzten Jahrzehnten wurde in der Reproduktionsmedizin vor allem dem Alter der Frau eine entscheidende Rolle zugeschrieben. Doch mittlerweile gibt es immer mehr Untersuchungen, die auch das Alter der Väter im Zusammenhang mit potentiellen Risiken für die Nachkommen in den Blickpunkt nehmen.

Prinzipiell sind Männer ja bis ins höchste Alter zeugungsfähig. Laut dem Guinness Buch der Rekorde ist der Australier Les Colley mit 92 Jahren und 10 Monaten der älteste Vater aller Zeiten. Zahlreiche wissenschaftliche Untersuchungen zeigen aber, dass die männliche Zeugungsfähigkeit mit zunehmendem Alter nachlässt, sagte Dr. med. Christian Leiber-Caspers, DGA-Pressesprecher, Krefeld, auf der

Pressekonferenz beim letzten DGA-Kongress in Gießen. So kommt es bei vielen Männern zu einer Abnahme des Ejakulatvolumens, der Spermienanzahl bzw. -konzentration, der Spermienmotilität und einer Verschlechterung der Spermienmorphologie. Gründe hierfür sind eine strukturelle Schädigung der testikulären Architektur im Rahmen der Hodenalterung.

Mit längerer Lebenszeit steigt die Wahrscheinlichkeit für urogenitale Infektionen im Bereich der Samenwege und diese können zu einer entsprechenden Schädigung der Spermienqualität führen, sagte Leiber-Caspers. Außerdem nimmt mit dem höheren Alter des Vaters dessen Expositionszeit gegenüber mutagenen und toxischen Substanzen in der Umwelt und

der Nahrung zu. Diese führen dann zu einer zunehmenden Anzahl von Keimzell-Mutationen und negativen epigenetischen Veränderungen.

So konnte auch gezeigt werden, dass die Telomeraselänge in alternierenden Spermien zunimmt, was mit einer schlechteren Funktion assoziiert ist. Ein weiterer schädigender Faktor ist die mit dem Alter zunehmende DNA-Fragmentation.

Es gibt Hinweise, dass erhöhtes Alter des Vaters (je nach Studie wird hier ein Alter >40 Jahre oder >50 Jahre angesetzt) ein statistisch erhöhtes Risiko für eine Fehlgeburt bedeutet. Der Faktor ist allerdings deutlich weniger relevant als das Alter der Frau. Daneben erhöht sich mit zunehmendem Alter des Vaters das Risiko für eine Frühgeburt und ein niedriges Geburtsgewicht. Bei allen Verfahren der assistierten Reproduktion wie z.B. die in-vitro-Fertilisation (IVF) oder die intrazytoplasmatische Spermien-Injektion (ICSI) führt das höhere Alter des Vaters zu etwas schlechteren Ergebnissen als bei jüngeren Vätern in einer ähnlichen Situation. Verschiedene wissenschaftliche Studien konnten zeigen, dass die Kinder älterer Väter ein statistisch erhöhtes Risiko für psychische Erkrankungen wie den Autismus, die Schizophrenie und bipolare Störungen haben. Die exakten Pathomechanismen sind aber in den meisten Fällen noch nicht sicher geklärt. Auch klar definierte genetische Störungen wie die Trisomie 21 (Down-Syndrom) oder das Apert-Syndrom (Mutation des FGFR-2 Gens auf dem Chromosom 10, welches zu vielfältigen körperlichen Fehlbildungen führt) kommen bei Nachkommen älterer Väter häufiger vor. Bestimmte Stoffwechselstörungen unter anderem im Zusammenhang mit Adipositas werden wahrscheinlich ebenfalls durch ein höheres Alter des Vaters begünstigt. Gleiches gilt für angeborene Herzkrankheiten bei Kindern und Gaumenspalten, wobei hier das Risiko in Studien teils bei alleinigem hohem Alter des Vaters, teils auch nur bei erhöhtem auf ein grundsätzliches Problem einiger wis-

senschaftlicher Untersuchungen hin: Ältere Männer haben statistisch auch häufig ältere Frauen. Hier ist dann die Frage nach der Hauptursache für eingetretene Schädigung des Kindes oft schwierig zu definieren.

Aufgrund dieser neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse wird inzwischen in der Gesellschaft und auch unter Expert*innen über die Möglichkeit und Zweckmäßigkeit des Einfrierens von Spermien zu einem vermeintlich „optimalen“ Zeitpunkt im Sinne ei-

nes „Social Freezing“ auch bei Männern diskutiert.

Im Rahmen einer Kinderwunsch-Beratung und -Behandlung sollte auf jeden Fall auch das Alter des Vaters und dessen mögliche nachteilige Folgen angesprochen werden, sagte zusammenfassend Dr. Leiber-Caspers. In Anbetracht des zunehmenden Alters von Vätern in Deutschland und der EU sind weitere wissenschaftliche Untersuchungen zu dieser Problematik sicher essentiell. ◀

„Fertilitätsprotektion: Einfrieren von Hodengewebe vor der Pubertät – wann sind die Jungen dran?“

Bei der Fertilitätsprotektion im Kindesalter gibt es deutliche Unterschiede zwischen Mädchen und Jungen; während das Einfrieren von Eierstockgewebe und Keimzellen bei Mädchen bereits klinisch etabliert ist, ist dies bei Jungen noch nicht der Fall. Da ein Einfrieren von Spermien vor der Pubertät nicht möglich ist, da es noch keine Spermien im Hoden gibt, besteht hier eine deutliche Behandlungslücke, sagte DGA-Tagungspräsidentin Prof. Dr. med. vet. Daniela Fietz, Gießen.

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass in Deutschland jedes Jahr durchschnittlich etwa 1.215 Jungen unter 18 Jahren an Krebs erkranken, sind Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion insbesondere für präpubertäre Jungen dementsprechend von großer Bedeutung. Im Hoden präpubertärer Jungen werden zwar noch keine Spermien produziert, aber bereits zum Zeitpunkt der Geburt enthalten die Hoden sogenannte Spermatogoniale Stammzellen (SSZ), die nach der Pubertät ausreifen und Spermien bilden werden. Die Kryokonservierung von unreifem (immaturem) Hodengewebe und damit der SSZ ist somit die einzige Möglichkeit für präpubertäre Jungen, eventuell einen späteren Kinderwunsch zu erfüllen. Aus diesem Grunde wurde 2012 das deutschlandweite Netzwerk An-

droprotect am Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie (CeRA) des Universitätsklinikums Münster gegründet. In den letzten Jahren wurden im Rahmen dieses Netzwerkes von insgesamt 158 Jungen Hodengewebe für die Stammzellgewinnung eingefroren. Ein Fokus der aktuellen Forschung von PD Dr. Nina Neuhaus und ihrem Team am CeRA in Münster ist es, den Einfluss der unterschiedlichen Erkrankungen und Behandlungen auf die Spermatogonien verschiedener Patientengruppen zu untersuchen und die SSZ zu charakterisieren. Zudem werden im Zusammenspiel mit internationalen Konsortien Ansätze weiterentwickelt, die es ermöglichen sollen, aus den undifferenzierten SSZ letztlich Spermien zu gewinnen. ◀

Quelle: DGA-Online-PRESSEKONFERENZ zur 34. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Andrologie 8.-10. September 2022

DGA-Forschungspreis

Den Forschungspreis der DGA erhielt in diesem Jahr Dr. Maria Schubert, Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie (CeRA), Universitätsklinikum Münster für das Projekt „Deciphering the uncommon phenotype of infertile men with azoospermia and ‘normal’ FSH serum level“. Dieser Preis wurde von der Firma Jenapharm GmbH & Co KG finanziert.

Anzeige

ESMO 2022

Highlights aus der medizinisch-onkologischen Forschung

Im Bereich der urologischen Tumorentitäten wurden beim ESMO 2022 im Wesentlichen bewährte Therapien in den Fokus der Optimierung gestellt. Für das Prostatakarzinom konnte der Stellenwert von Darolutamid bei der metastasierten hormonsensitiven Erkrankung und der ADT im adjuvanten Setting sowie eine angepasste Dosierung von Cabazitaxel für ältere und/oder komorbide Patienten bestätigt werden. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) wurde eine Effektivität für die Therapie mit Cabozantinib plus Immuntherapie gezeigt, wogegen für die Immuntherapie im (neo)adjuvanten Setting nur bei spezifischen Subgruppen ein Wirksamkeitssignal beobachtet wurde.

Längere Dauer der ADT bringt signifikanten Wirksamkeitsgewinn

Da für Patienten mit Prostatakarzinom nach Prostatektomie häufig die Androgendeprivation plus Radiatio eingesetzt wurde, untersuchte die RADICALS-HD-Studie den Effekt der Androgendeprivationstherapie (ADT) zusätzlich zur post-operativen Radiatio auf das metastasenfreie Überleben (MFS) [1]. Verglichen wurden dabei die kürzere (6 Monate) gegenüber einer längeren ADT (24 Monate) sowie der Effekt der ADT bei Vorliegen von Komorbiditäten und unterschiedlichen PSA-Werten. In drei Studienarmen erhielten die Patienten eine alleinige Bestrahlung (n=737) oder zusätzlich eine ADT über 6 (n=743) oder über 24 Monate (n=762). Im Vergleich zwischen der kürzeren und keiner ADT wurde kein Unterschied bezüglich dem MFS (HR=0,89) beobachtet, nach 10 Jahren waren 79% bzw. 80% der Patienten ohne Ereignis. Auch das Gesamtüberleben (OS) war mit einer 10-Jahres-Rate von 86% versus 85% vergleichbar (HR=0,88). Patienten mit geringerem PSA-Wert und weniger Komorbiditäten profitierten im Trend besser von der kurzzeitigen ADT im Vergleich mit der alleinigen Radiatio. Die längere versus eine kürzere Dauer der ADT resultierte in einer signifikanten Verlängerung des MFS (HR=0,77;), mit einer 10-Jahres-MFS-Rate von 78% versus 72% (Abb. 1). Der OS-Unterschied er-

reichte die statistische Signifikanz bisher nicht (HR=0,88), nach 10 Jahren lebten 85% versus 82% der Patienten mit längerer versus kürzerer ADT. Die Subgruppenanalysen bestätigten einen Vorteil für die längere ADT unabhängig vom PSA-Wert und den Komorbiditäten der Patienten.

Längere Zeit bis Verschlechterung der Schmerzsymptomatik unter Darolutamid

Die placebokontrollierte Phase-III-Studie ARASENS zeigte unter Einschluss von 1.305 Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) eine Verlängerung des OS durch zusätzliche Gabe von Darolutamid zur Androgendeprivationstherapie (ADT) und 6 Zyklen Docetaxel. Beim ESMO wurde der Stellenwert von Darolutamid mit Lebensqualitätsdaten untermauert [2]. Die meisten der in die ARASENS-Studie eingeschlossenen Patienten (81%) zeigten bei Studieneinschluss keine oder milde Schmerzen. Im Darolutamid-Arm wurde kein Unterschied der schmerzbezogenen Lebensqualität im Vergleich zum Placebo-Arm gesehen. Bei Patienten mit moderaten oder starken Schmerzen wurde die Verschlechterung der krankheitsbezogenen Symptomatik und der Schmerzsymptomatik mit Darolutamid im Vergleich zu Placebo verzögert (Abb. 2A/B). Im NCCN-FACT-FPSI-17 DRS-physical-Fragebogen wurde eine Reduktion des Risikos zur Verschlechterung der

krankheitsbezogenen Symptomatik um 37% (HR=0,63) und mit dem „BPI-SF pain interference“-Fragebogen eine Reduktion des Risikos zur Verschlechterung der Schmerzsymptomatik um 40% (HR=0,60;) gesehen. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von mehr als 3,5 Jahren war die kumulative Häufigkeit der meisten Nebenwirkungen von Interesse niedrig und in beiden Studienarmen ähnlich.

Älteren Patienten kann geringer dosiertes Cabazitaxel angeboten werden

Mit Cabazitaxel (Standarddosierung: 25 mg/m², q3w) steht für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) eine lebensverlängernde Therapie zur Verfügung. Älteren, intensiv vorbehandelten Patienten wird eine Che-

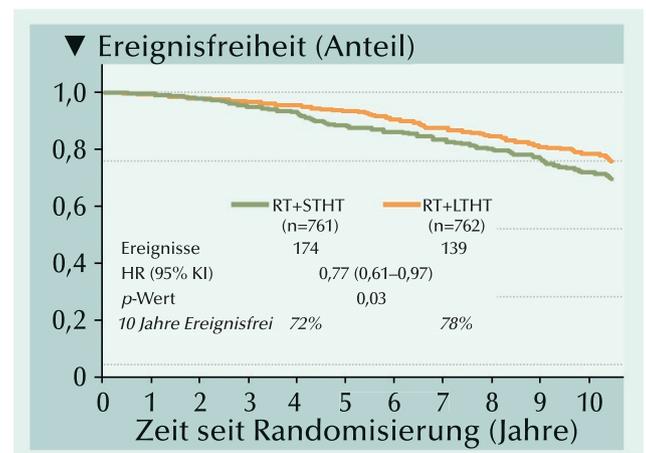


Abb. 1: Metastasenfreies Überleben (MFS) im Vergleich von 6 Monaten (STHT) vs. 24 Monaten (LTHT) ADT sowie Radiatio (RT) (mod. nach [1])

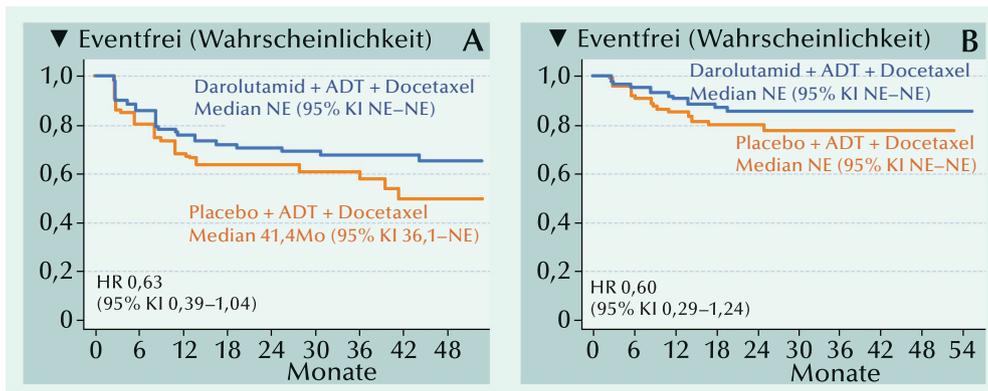


Abb. 2: Zeit bis zur Verschlechterung der krankheitsbedingten Symptomatik und der Schmerzsymptomatik bei Patienten mit moderaten oder schweren Schmerzen im Vergleich von Darolutamid versus Placebo (nach [2]).

motherapie häufig nicht mehr zugemutet. In Pilotstudien wurde gezeigt, dass die geringere Dosierung von Cabazitaxel (16 mg/m², q2w) das Risiko für schwere Neutropenien senken kann, ohne die Wirksamkeit zu verringern. Die CABASTY-Studie wurde durchgeführt, um diese Hypothese zu bestätigen [3].

196 Patienten von 31 Zentren in Frankreich und Deutschland erhielten randomisiert Cabazitaxel in den Dosierungen 25 mg/m², q3w, oder 16 mg/m², q2w, jeweils mit Prednison (täglich 10 mg) und G-CSF. Als primärer Endpunkt wurde das Auftreten von Neutropenien Grad ≥3 und/oder von neutropenischen Komplikationen untersucht. Sekundäre Endpunkte waren u.a. das OS, das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS), das PSA-Ansprechen und das objektive Tumoransprechen. Die Patienten waren im Median 74,5 Jah-

re alt und etwa die Hälfte wurde mit metastasierter Erkrankung diagnostiziert. Alle Patienten hatten bereits eine Docetaxel-Therapie erhalten und zwei Drittel der Patienten ≥2 Linien einer neuen hormonellen Therapie.

Die Studie erreichte den primären Endpunkt. Neutropenien Grad ≥3 und/oder neutropenische Komplikationen traten bei 62,9% unter 3-wöchigem versus 5,1% der Patienten unter 2-wöchigem Regime auf ($p < 0,001$). Die Inzidenz von febrilen Neutropenien wurde von 7,3% auf 0 gesenkt. Die Wirksamkeit wurde durch das veränderte Schedule nicht beeinträchtigt. Das mediane rPFS lag bei 10,2 versus 8,5 Monaten (HR=0,95 $p=0,775$) und das mediane OS bei 14,1 versus 14,0 Monaten (HR=0,87; $p=0,390$). Ein PSA-Ansprechen ≥50% zeigten 45,2 versus 42,9% ($p=0,75$) und ein objektives Tumoran-

sprechen 18,1 versus 15,4% der Patienten ($p=0,63$).

Cabozantinib plus doppelte Checkpoint-Blockade firstline beim Nierenzellkarzinom

In der placebokontrollierten Studie COSMIC-313 erhielten 855 RCC-Patienten mit mittlerem bis hohem Progressionsrisiko, die keine vorherige systemische Therapie für die metastasierte Erkrankung erhalten hatten, Ipilimumab plus Nivolumab sowie randomisiert Cabozantinib oder Placebo [4]. Ipilimumab wurde über die Dauer von 4 Zyklen gegeben, Nivolumab und Cabozantinib (bzw. Placebo) bis zum Verlust des Therapieerfolgs oder dem Auftreten nicht tolerierbarer Nebenwirkungen. Zum Zeitpunkt der Auswertung, mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17,7 Monaten für die ITT-Population, waren noch 43% der Patienten im Verum-Arm versus 39% im Kontrollarm unter Therapie. Die eingeschlossenen Patienten hatten in drei Viertel der Fälle ein intermediäres Progressionsrisiko laut IMDC-Kriterien.

Im Ergebnis wurde das Risiko für einen Krankheitsprogress oder Tod durch die zusätzliche Cabozantinib-Gabe um 27% reduziert (HR=0,73; $p=0,013$) (Abb. 3). Nach 12 Monaten lebten 57% versus 49% der Patienten progressionsfrei. In Subgruppenanalysen wurde der Vorteil für fast alle Patienten gezeigt, nur die Subgruppe der Patienten mit hohem Risiko profitierte in dieser Analyse nicht von der zusätzlichen Cabozantinib-Gabe (HR=1,04). Bei Patienten mit intermediärem Risiko betrug die Hazard Ratio für das progressionsfreie Überleben (PFS) 0,63. Ein Ansprechen zeigten 43% versus 36% der Patienten, eine stabile Erkrankung 43% versus 36%. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen war mit 2,4 und 2,3 Monaten vergleichbar, der Median für die Dauer des Ansprechens in beiden Studienarmen noch nicht erreicht. Das Sicherheitsprofil von Cabozantinib,

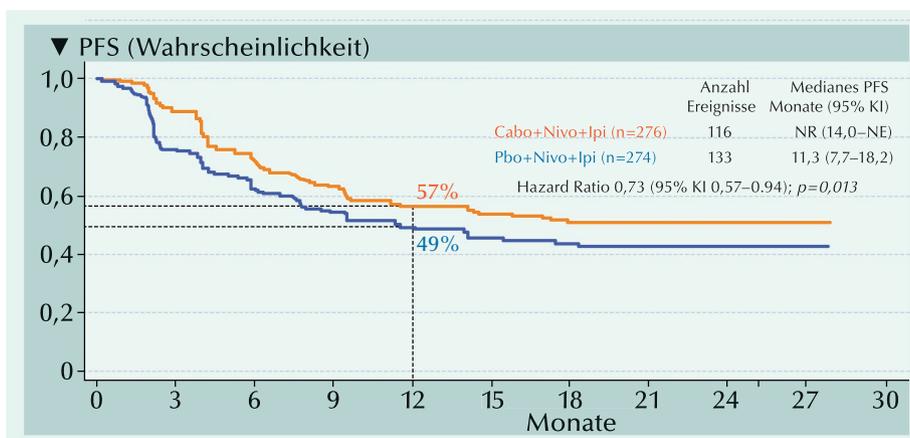


Abb. 3: Progressionsfreies Überleben (PFS) unter Nivolumab plus Ipilimumab sowie Cabozantinib versus Placebo (nach [4])

Nivolumab und Ipilimumab war generell handhabbar und konsistent mit den Nebenwirkungen der einzelnen Komponenten.

Negative Studien zur Immuntherapie im (neo)adjuvanten Setting

Mit der Immuntherapie wurden für die (neo)adjuvante Therapie des Nierenzellkarzinoms (RCC) in den präsentierten Studien keine befriedigenden Ergebnisse erzielt [5-7]. Wie der Diskutant Thomas Powles erklärte, ist dies nicht unbedingt den Substanzen geschuldet [8].

Die Phase-III-Studie CheckMate 914 untersuchte placebokontrolliert, ob die adjuvante Gabe von Nivolumab plus Ipilimumab oder die Nivolumab-Monotherapie bei Patienten mit reseziertem Nierenzellkarzinom im Stadium II/III und hohem Rezidivrisiko das krankheitsfreie Überleben (RFS) verlängern kann [5]. Beim ESMO wurden die Ergebnisse für den Vergleich von Nivolumab plus Ipilimumab versus Placebo präsentiert. Insgesamt 816 Patienten erhielten nach radikaler oder partieller Nephrektomie 240 mg Nivolumab (q2w) plus 1 mg/kg Ipilimumab (q6w) oder Placebo (q2w und q6w). Die Studie erreichte den primären Endpunkt, eine Verlängerung des RFS, mit einer Hazard Ratio von 0,92 ($p=0,5347$) nicht. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15,4 Monaten betrug die 2-Jahres-RFS-Rate 76,4% versus 74,0%. Subgruppenanalysen zeigten im Trend ein verbessertes RFS unter der immunonkologischen Kombination für die Tumorstadien pT2a, G3 oder G4, N0 M0 bzw. pT2b, jeder G, N0 M0 (HR=0,66) sowie pT4, jeder G, N0 M0 bzw. jedes pT, jeder G, N1 M0 (HR=0,61). Für die kleine Gruppe der Patienten mit sarkomatoiden Tumoren wurde ein Hinweis auf einen Vorteil der IO-Therapie gesehen (HR=0,29). Mehr als die Hälfte der Patienten (57%) komplettierten die Therapie mit 12 Dosen Nivolumab

plus 4 Dosen Ipilimumab. 43% der Patienten brachen die Kombinationstherapie ab, 33% aufgrund von Nebenwirkungen. Therapie-assoziierte Nebenwirkungen Grad ≥ 3 traten bei 28% der Patienten auf.

Auch die Phase-III-Studien IMmotion010 und PROSPER zeigten in zwei sehr verschieden aufgebauten Designs keinen Vorteil für Nierenzellkarzinom-Patienten, die Atezolizumab als adjuvante oder Nivolumab als perioperative Therapie erhielten [6, 7].

Die doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie IMmotion010 untersuchte die adjuvante Gabe von Atezolizumab über den Zeitraum von einem Jahr (16 Zyklen) versus Placebo bei RCC-Patienten mit intermediärem bis hohem Rezidivrisiko [6]. Die Tumoren konnten klarzellige und/oder sarkomatoide Komponenten aufweisen. Der primäre Studienendpunkt war das Prüfartzt-bewertete krankheitsfreie Überleben (DFS). Beim ESMO wurden Ergebnisse mit einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 38,6 Monaten präsentiert. Im Ergebnis konnte Atezolizumab den Therapieerfolg nicht verbessern. Das mediane DFS betrug 57,2 Monate im Atezolizumab-Arm versus 49,5 Monate im Placebo-Arm (HR=0,93). Das OS war zum Zeitpunkt der Auswertung in beiden Studienarmen vergleichbar, mit OS-Ereignissen bei jeweils 14% der Patienten (HR=0,97). Laut Subgruppenanalysen könnten weitere Untersuchungen zu Patienten mit sarkomatoiden Anteilen (HR=0,77) sowie Tumoren mit hoher PD-L1-Expression (HR=0,83) angestrebt werden. Bei Frauen wurde mit der Atezolizumab-Therapie das Risiko für einen Progress um 39% reduziert (HR=0,61; 95% KI 0,40-0,94).

Die randomisierte, offene Phase-III-Studie PROSPER verglich die perioperative Nivolumab-Therapie (1 Dosis vor und 9 Dosen nach der Operation) versus Beobachtung bei 819 RCC-Patienten, die einer partiellen oder radikalen Nephrektomie unterzogen wurden [2]. Der primäre Studienendpunkt war das RFS. Patienten, die keine Operation erhielten oder nach der Operation nicht krankheitsfrei waren, gingen als RFS-Ereignis an Tag 1 in die Auswertung ein. Die Patienten wurden entsprechend des klinischen Tumorstadiums

mit vermeintlich frühen Tumorstadien in die Studie eingeschlossen. Nach der Operation zeigten allerdings $>60\%$ der Patienten ein pathologisches Tumorstadium pT3/T4 und in $>60\%$ der Fälle handelte es sich um einen high grade Tumor. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16 Monaten wurde kein Unterschied bezüglich des RFS zwischen den Studienarmen gesehen (HR=0,97; $p=0,43$). Das Nebenwirkungsprofil entsprach den bekannten Daten aus anderen Studien.

Thomas Powles, London (UK), verwies in seiner Rolle als Diskutant der Studien IMmotion010 und PROSPER auf die verschieden zu interpretierenden Ergebnisse [8]. Während er im Fall von Atezolizumab die möglicherweise schlechtere Aktivität der PD-L1-Inhibierung beim RCC in Erwägung zog, standen seiner Meinung nach in der PROSPER-Studie eher das Studiendesign und methodische Faktoren für das negative Studienergebnis im Vordergrund. Wichtig wäre, so Powles, endlich mit einer Selektion der RCC-Patienten für die adjuvante Therapie zu beginnen. ◀

Quelle: Jahrestagung der European Society on Medical Oncology, 9.-13. September 2022, Paris

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerburg

Literatur:

- [1] Parker CC, et al. Duration of androgen deprivation therapy (ADT) with post-operative radiotherapy for prostate cancer: First results of the RADICALS-HD trial. ESMO 2022, Abstr. #LBA9.
- [2] Fizazi K, et al. Quality of life and patient-relevant endpoints with darolutamide in the phase 3 ARASENS study. ESMO 2022, Abstr. #1360MO.
- [3] Oudard S, et al. Cabazitaxel every 2 weeks versus every 3 weeks in older patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): The CABASTY randomized phase III trial. ESMO 2022, Abstr. #1363MO.
- [4] Choueiri TK, et al. Phase 3 study of cabozantinib in combination with nivolumab and ipilimumab in previously untreated advanced renal cell carcinoma of IMDC intermediate or poor risk (COSMIC-313). ESMO 2022, Abstr. #LBA8.
- [5] Motzer RJ, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab versus placebo for localized renal cell carcinoma at high risk of relapse after nephrectomy: Results from the randomized, phase 3 CheckMate 914 trial. ESMO 2022, Abstr. #LBA4.
- [6] Bex A, et al. IMotion010: Efficacy and safety from the phase III study of atezolizumab vs placebo as adjuvant therapy in patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection. ESMO 2022, Abstr. #LBA66.
- [7] Allaf M, et al. Phase III randomized study comparing perioperative nivolumab versus observation in patients with renal cell carcinoma undergoing nephrectomy (PROSPER, ECOG-ACRIN EA8143), a national clinical trials network trial. ESMO 2022, Abstr. #LBA67.
- [8] Powles T. Do the results of the perioperative renal cancer trials make any sense? Diskussion der ESMO-Abstracts LBA66 und LBA67.

ANZEIGE

74. DGU-Kongress

Ergebnisse deutscher klinischer Forschung bei urologischen Entitäten

Der Urologenkongress ist sowohl ein Fortbildungskongress als auch eine Plattform für aktuelle Forschung. Abgesehen von Auswertungen innerhalb der großen klinischen Studien wurden Ergebnisse aus retrospektiven Studien mit fundamentalen Fragestellungen präsentiert. Für das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom drehten sich Studien um den Einsatz von (neo)adjuvanten Therapieoptionen und Biomarkern für den Therapieerfolg. Beim Urothelkarzinom bezogen sich die Untersuchungen u.a. um den Rauchstatus und die gesundheitsbezogene Lebensqualität als prädiktive und prognostische Parameter.

Neoadjuvante ADT beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Hochrisiko-Prostatakarzinom liegen häufig erschwerte Operationsbedingungen vor, z.B. ein erhöhtes Risiko für Komplikationen oder ein funktionell schlechteres Ergebnis. Zudem besteht ein erhöhtes Risiko für ein schlechteres onkologisches Ergebnis, beispielsweise eine erhöhte Rate an R1-Resektionen sowie erhöhte Rezidiv- und Progressions-Risiken. Aufgrund des höheren Rezidivrisikos besteht bei vielen Patienten die Notwendigkeit zu einer adjuvanten Strahlentherapie oder einer Antideprivationstherapie (ADT). Eine Empfehlung zu einer neoadjuvanten ADT besteht laut aktuellen Leitlinien der Fachgesellschaften nicht. Darum untersuchten Angelika Borkowetz, Universitätsklinikum Dresden, und Kollegen den Einfluss einer neoadjuvanten ADT auf den onkologischen Therapieerfolg bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom [1].

Es wurden 302 Patienten, die in den Jahren 2012 bis 2018 einer radikalen Prostatektomie unterzogen wurden, in die retrospektive Untersuchung eingeschlossen. Zu den Einschlusskriterien gehörte ein Tumorstadium \geq cT3 in der Tastuntersuchung oder dem präoperativen MRT sowie die Durchführung einer retropubischen radikalen Prostatektomie. Unterschieden wurde zwischen Patienten mit \geq 3 Monaten einer neoadjuvanten ADT und Pati-

enten, die keine ADT erhalten hatten. In die präsentierte Auswertung flossen die Daten von 53 Patienten mit und 59 Patienten ohne neoadjuvante ADT ein. Die Patienten hatten ein mittleres Alter von 65 Jahren. Bei 81% der Patienten im ADT-Arm versus 61% ohne ADT wurde ein Gleason Score \geq 8 ermittelt und der PSA-Wert betrug durchschnittlich 99,8 versus 27,2 ng/ml.

In der Pathologie zeigte sich kein signifikanter Hinweis auf ein prognostisches Ungleichgewicht (\geq pT3, pN1) der beiden Studienarme. Es wurde allerdings bei Patienten mit neoadjuvanter ADT weniger häufig der Nachweis eines R1-Befundes erbracht ($p=0,026$). Eine adjuvante Bestrahlung erhielten 58% versus 41% der Patienten mit bzw. ohne neoadjuvante ADT, eine postoperative Therapie 79% vs. 75%. Ein PSA-Rezidiv trat mit 72% versus 78% weniger häufig bei Patienten mit neoadjuvanter ADT auf ($p=0,025$), die Zeit bis zum PSA-Rezidiv betrug durchschnittlich 33 vs. 27 Monate ($p=0,169$). Bei Patienten mit neoadjuvanter ADT musste auch weniger häufig eine Salvage-Radiatio durchgeführt werden (30% vs. 44%; $p=0,035$). Zum Zeitpunkt der Auswertung waren 38% versus 19% der Patienten tumorfrei, 43% versus 49% rezidiviert, 11% versus 8% am Prostatakarzinom sowie 6% versus 17% der Patienten an anderen Ursachen verstorben. Die Autoren folgerten, dass bei lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen ein trimodales Konzept aus radikaler Prostatektomie, Bestrahlung und neoadjuvanter ADT eine Möglichkeit der Kuration sein könne.

Adjuvante Radio-Hormontherapie senkt Sterberisiko

Die Leitlinien der Fachgesellschaften geben nur schwache oder keine Empfehlungen zur adjuvanten Radiotherapie bei Patienten mit positiven Lymphknoten bei radikaler Prostatektomie. Michael Fröhner, Zeisigwaldklinik Bethanien Chemnitz, und Kollegen, untersuchten anhand der Daten von 495 konsekutiven Patienten mit positiven Lymphknoten, die zwischen 2007 und 2017 einer radikalen Prostatektomie unterzogen wurden und denen in einer posttherapeutischen Konferenz eine adjuvante Radiotherapie empfohlen wurde, die Akzeptanz und die Wirksamkeit der empfohlenen lokalen Behandlung [2].

Von 234 Patienten war bekannt, dass sie eine adjuvante Radiotherapie erhalten hatten, von 113 Patienten, dass keine adjuvante Radiotherapie durchgeführt wurde. In der Kohorte mit adjuvanter Radiotherapie waren Patienten jünger (durchschnittlich 64,8 vs. 67,6 Jahre), hatten mehr positive Lymphknoten (durchschnittlich 3,1 vs. 2,4) und häufiger einen Gleason-Score 8-10 (57% vs. 41%) verglichen mit Patienten, die der Empfehlung zur adjuvanten Radiotherapie nicht folgten.

Bezüglich des Gesamtüberlebens (OS) zeigte sich für Patienten mit adjuvanter Radiotherapie eine Risikoreduktion von 37% gegenüber Patienten ohne adjuvante Radiotherapie ($HR=0,63$; $p=0,0601$). In der multivariaten Analyse erwiesen sich

die Lymphknotendichte, die neoadjuvante Hormontherapie und die adjuvante Strahlentherapie als prognostische Faktoren. Mit einer kombinierten adjuvanten Radio- und Hormontherapie wurde das Risiko zu Versterben gegenüber einem anderen Management um 43% gesenkt ($HR=0,57$; $p=0,0223$) (Abb. 1).

Grading ist prognostischer Faktor bei geringer lymphatischer Metastasenlast

Den Einfluss des Gleason Scores auf den onkologischen Therapieerfolg bei Patienten mit lymphknotenpositivem Prostatakarzinom und geringer lymphogener Metastasenlast (≤ 3 positive Lymphknoten) nach radikaler Prostatektomie untersuchten Thielo Westhofen, LMU Klinikum, und Kollegen [3]. Aus einer prospektiven institutionellen Datenbank wurden 6.275 Prostatakarzinompatienten, bei denen zwischen Januar 2009 und Dezember 2019 eine radikale Prostatektomie durchgeführt wurde, auf Eignung geprüft und davon 723 Patienten mit pathologisch gesicherter Lymphknoteninvasion, einem präoperativen Staging cM0 und ohne präoperative Therapie in die präsentierte Analyse eingeschlossen. 544 Patienten wurden anhand des Gleason Score stratifiziert und konnten im Verhältnis 1:3 mithil-

fe des Propensity-Scores zu mittlerem (Gleason 7a+7b) versus hohem Risiko (Gleason 8-10) gematcht werden. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 48 Monaten zeigte sich ein signifikant längeres biochemisches rezidivfreies Überleben (BRFS) der Patienten mit mittlerem Risiko verglichen mit Hochrisikopatienten ($p=0,002$). Das 5-Jahres-BRFS betrug 43% versus 28%. Auch das metastasenfrees Überleben (MFS) war in der Kohorte mit mittlerem Risiko signifikant länger als in der Hochrisiko-Kohorte ($p=0,01$), das 5-Jahres-MFS lag bei 72% versus 53%. Schließlich konnte auch für das OS eine signifikante Verlängerung im Vergleich von Patienten mit mittlerem und hohem Risiko beobachtet werden ($p=0,003$). Nach 5 Jahren lebten 97% versus 73% der Patienten (Abb. 2). Die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität unterschied sich zwischen den Kohorten nicht signifikant.

Die Ergebnisse zeigen somit, so die Autoren, dass das Grading auch beim lymphknotenpositiven Prostatakarzinom mit geringer lymphogener Metastasenlast ein prognostischer Faktor für das onkologische Ergebnis ist. pN1-Patienten nach radikaler Prostatektomie haben mit einem Gleason Score 7a und 7b eine günstigere Prognose bezüglich BRFS, MFS und OS verglichen mit Patienten mit einem Gleason Score 8-10.

Längere Rauchabstinenz wirkt sich auf Gesamtüberleben aus

Das Rauchen ist der größte Risikofaktor für die Entwicklung von Blasenkrebs, bemerkte Frederik König, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, und interagiere auch mit der Pharmakokinetik und -dynamik von Medikamenten. Während das Rauchen nachweislich negative Effekte auf das Ansprechen einer neoadjuvanten Chemotherapie habe, sei der Einfluss auf Chemotherapien im adjuvanten Setting nach radikaler Zystektomie bei lokal-fortgeschrittenem Stadium nicht klar.

In einer internationalen, multizentrischen, retrospektiven Studie wurde daher anhand der Daten von 448 Patienten, die zwischen 1995 und 2018 mit einer radikalen Zystektomie und adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden, der Einfluss des Raucherstatus auf den Therapieerfolg untersucht [4]. Im Median betrug das Alter der Patienten 65 Jahre und 74% der Patienten waren männlich. Die Patienten wurden in die Kategorien Nie-Raucher (22%), ehemalige Raucher (46%) und aktive Raucher (33%) eingeordnet, zudem wurde die Quantität des täglichen Zigarettenkonsums, die Dauer des Raucherstatus und die Dauer des Rauchverzichts erhoben. Entsprechend der kumulativen Exposition wurden Patienten in die Gruppe der leichten und schweren Kurzzeit-Raucher (≤ 20 bzw. >20 Zigaretten pro Tag für ≤ 20 Jahre) sowie die leichten und schweren Langzeit-Raucher (≤ 20 bzw. >20 Zigaretten pro Tag für >20 Jahre) eingeordnet.

Es wurde mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 18,8 Monaten ein vergleichbares onkologisches Ergebnis unabhängig vom Rauchstatus beobachtet. Die kumulative Rauchexposition war aber mit dem onkologischen Ergebnis assoziiert, wobei die Langzeitraucher die schlechtesten Ergebnisse zeigten. Der Rauchverzicht war mit einem längeren Überleben assoziiert und Ex-Raucher mit >10 Jahre Abstinenz zeigten innerhalb der Patienten mit Raucherfahrung die besten

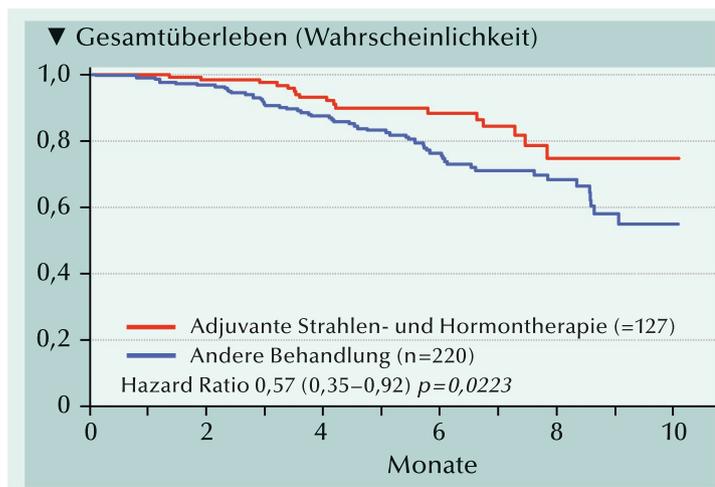


Abb. 1: Kombinierte adjuvante Radio-Hormontherapie versus anderes Management (mod. nach [3])

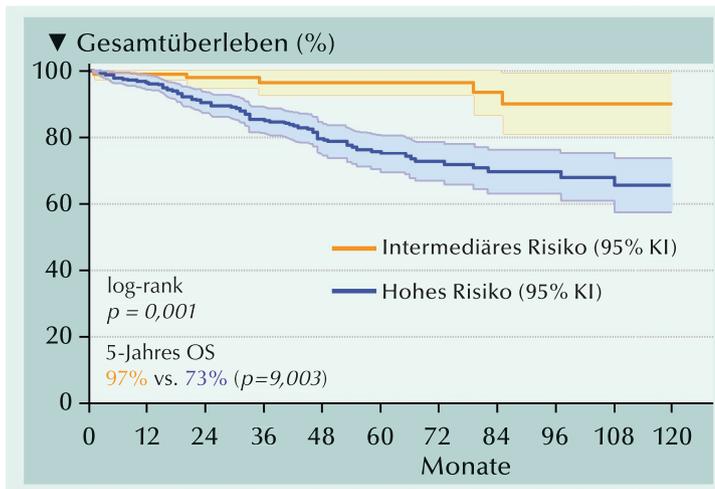


Abb. 2: Gesamtüberleben (OS) von Patienten mit mittlerem versus hohem Risiko bezogen auf den Gleason Score (7a+b versus 8-10) (mod. nach [2])

Ergebnisse (Abb. 3). Das aktive Rauchen erwies sich als unabhängiger Prädiktor für ein erhöhtes Rezidivrisiko und das Langzeit-Rauchen (>20 Jahre) als unabhängiger Prädiktor für ein verkürztes rezidivfreies Überleben (RFS), krebspezifisches Überleben (CSS) und OS.

Da die Dauer der Rauchexposition die onkologischen Ergebnisse stärker beeinflusst als die Rauchintensität und ein Rauchverzicht >10 Jahre das rezidivfreie und krebspezifische Überleben verlängern könnte, sollten Raucher mit Blasenkrebs mit Nachdruck zur Entwöhnung beraten werden, schlossen die Autoren aus den Ergebnissen. Die

Rauchabstinenz solle so früh wie möglich und unabhängig vom Krankheitsstadium erfolgen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist robuster prognostischer Faktor

Es wurde bereits für verschiedene Tumorentitäten gezeigt, dass auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL) ein wertvoller prognostischer Indikator für das onkologische Ergebnis ist. Ob auch ein Zusammenhang zwischen präoperativer HRQOL und dem CSS bei Harnblasenkarzinom-Patienten mit kurativ

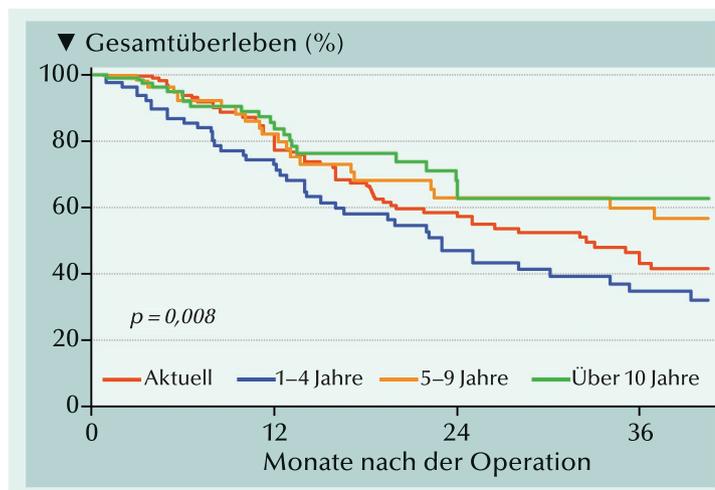


Abb. 3: Gesamtüberleben (OS) in Abhängigkeit von der Rauchabstinenz (nach [4])

intendierter radikaler Zystektomie besteht, war Ziel einer Studie, die ebenfalls Thilo Westhofen beim DGU präsentierte [5].

Von 548 Patienten einer prospektiven institutionellen Datenbank, bei denen zwischen Januar 2014 und Dezember 2018 eine radikale Zystektomie durchgeführt wurde, konnten 407 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen werden. Die Patienten wurden anhand der allgemeinen HRQOL, basierend auf dem Global Health Status im EORTC QLQ-C30-Fragebogen (GHS) stratifiziert und mittels Propensity Score 1:2 in die Kohorten GHS ≥ 70 versus GHS < 70 gematcht. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug zum Zeitpunkt der Auswertung 40,5 Monate.

Das CSS erwies sich in der Kohorte der Patienten mit einer GHS ≥ 70 als signifikant länger verglichen mit einer GHS < 70 ($p=0,001$). Nach 5 Jahren waren 82% versus 65% der Patienten nicht an ihrer Erkrankung verstorben. Mit einer 5-Jahres-Rate von 76% versus 53% ($p=0,001$) bzw. 50% versus 39% ($p=0,04$) zeigte sich der Vorteil auch bezüglich des OS und des RFS. In multivariaten Analysen bestätigte sich eine GHS ≥ 70 als unabhängiger Prädiktor für ein verlängertes CSS, ein verlängertes OS sowie ein verlängertes RFS.

Die Ergebnisse zeigten, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu Therapiebeginn ein wertvoller und robuster prognostischer Faktor für Urothelkarzinom-Patienten mit radikaler Zystektomie ist, schlussfolgerten die Autoren. Die HRQOL solle daher prätherapeutisch eingesetzt werden, um die Therapieentscheidung zu unterstützen. ◀

Quelle: 74. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU), 21.-24. Sept. 2022, Hamburg

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerbürg

Referenzen

- [1] Borkowetz A, et al. Verbesserung des lokalen Stagings und des onkologischen Outcomes beim lokal-fortgeschrittenen Prostatakarzinom und radikaler Prostatektomie durch die neo-adjuvante Hormontherapie. Vortrag beim DGU 2022, Sitzung V03, 21.09.2022.
- [2] Fröhner M, et al. Niedrigere Mortalität nach adjuvanter Radiotherapie bei Patienten mit positiven Lymphknoten bei radikaler Prostatektomie. Eine präferenzbasierte Studie. Vortrag beim DGU 2022, Sitzung V03, 21.09.2022.
- [3] Westhofen T, et al. Der Einfluss des Gleason Score auf das onkologische und patient reported Outcome bei Patienten mit lymphknotenpositivem Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie. Vortrag beim DGU 2022, Sitzung V03, 21.09.2022.
- [4] König F, et al. Der Einfluss des Rauchstatus, der kumulativen Exposition und des Rauchverzichts auf die onkologischen Ergebnisse nach radikaler Zystektomie und adjuvanter Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Urothelkarzinom der Harnblase: Ergebnisse einer multizentrischen Studie. Vortrag beim DGU 2022, Sitzung V29, 23.09.2022.
- [5] Westhofen T, et al. Baseline Health Related Quality of Life als unabhängiger Prädiktor für das tumorspezifische Überleben nach radikaler Zystektomie beim Urothelkarzinom. Vortrag beim DGU 2022, Sitzung V29, 23.09.2022.

Prostatakarzinom

Erwägungen bei Therapieentscheidungen in der Praxis

Durch die COVID-19-Pandemie waren die Untersuchungsfrequenz und die Therapie des Prostatakarzinoms (PCa) nicht maßgeblich verändert, stellte Prof. Dr. med. Christian Gratzke, Freiburg, auf einem von Recordati unterstützten Symposium während des DGU-Kongresses in Hamburg 2022 fest. Des Weiteren wurde die medikamentöse Erstversorgung des PCa mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) thematisiert. In der UNDERSTAND-Studie wurden 208 niedergelassene Urologen direkt dazu befragt.

Gratzke hielt zunächst fest, dass sich eine COVID-19-Infektion, jenseits der Onkologie, sehr breit auf die urologischen Organe auswirkt. Als nur ein Beispiel nannte er das Ejakulat, in welchen sich SARS-COV-2 nachweisen lässt. „Und dies hat Auswirkungen auf alle relevanten Parameter der Fertilität.“

Bei den Auswirkungen von COVID-19 auf die Diagnostik und Behandlung des PCa stellt Gratzke fest: „Es gab im März/April 2020, als die strikten Maßnahmen begannen, einen klaren Rückgang aller Untersu-

chungen sowie der therapeutischen Maßnahmen. Aber das hatte sich schon in der Mitte des gleichen Jahres wieder auf Normalniveau eingependelt.“ Dennoch wurde in der Untersuchung von Nossiter und Kollegen insgesamt eine Reduktion an Diagnosen eines PCa von 30% ermittelt [1].

Ein wichtiges Kriterium: Handhabbarkeit der Medikation

Die prospektive UNDERSTAND-Studie, vorgestellt von Prof. Dr. med. Carsten-Henning Ohlmann, Bonn, offenbarte zunächst, dass über die Therapiewahl mittlerweile weitgehend zusammen mit dem Patienten entschieden wird. Dabei spielt die Verträglichkeit der Medikationen eine zunehmend bedeutsame Rolle. Ein Großteil der Patienten befindet sich bei der Erstdiagnose in den frühen Tumorstadien T1+2.

Von den ADT-Medikamenten wird Leuprorelin (z.B. Eligard®) mit Abstand am meisten eingesetzt (68%). „Das entspricht den Prozentzahlen der Marktsituation und unterstreicht damit die Repräsentativität der Stichprobe“, betonte Ohlmann.

Da die MFA einen erheblichen Anteil bei der Verabreichung haben (meist Vorbereitung der Medikation), spielt die einfache Handhabung des Präparates eine große Rolle, zumal zwischen den Substanzen keine so großen Unterschiede bei der Testosteronsenkung gesehen werden. Hinsichtlich der Effektivität der PSA-Senkung als auch bei der Verträglichkeit wurden die meisten ADT-Präparate als gut eingestuft; jeweils die beste Bewertung erhielt jedoch Eligard®, stellte der Urologe fest.

Bezüglich der Mess-Intervalle wird das PSA deutlich häufiger bestimmt als der Testosteronwert. Der Testosteronspiegel wird aber spätestens dann wieder erhoben, wenn die ADT offenbar nicht mehr ausreichend wirkt, also meistens dann, wenn ein PSA-Anstieg eingetreten ist. ◀

Reimund Freye, Baden-Baden

Satellitensymposium: Stadienshift, verzögerte Behandlung und beschleunigte Progression unter der Pandemie-Situation? Werden wir in den kommenden Jahren eine erhöhte Prostatakarzinom-Sterblichkeit sehen?, im Rahmen des DGU-Kongresses der DGU am 23.09.2022 in Hamburg, Veranstalter: Recordati

[1] Nossiter J, et al. 2022. BJU Int 130(2): 262-270.

PSMA-Theranostik: Individualisierte Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms

Mit der neuen PSMA-Theranostik ist auch der fortgeschrittene Prostatakrebs lebensverlängernd behandelbar: Die PSMA-PET/CT-Bildgebung und die in Deutschland kurz vor der Zulassung stehende PSMA-Ligandentherapie stellen einen großen Meilenstein in der individualisierten Therapie bei fortgeschrittenem Prostatakrebs dar.

Ist die Erkrankung aufgrund eines fortgeschrittenen Stadiums mit Metastasen nicht mehr heilbar, kann die PSMA-Theranostik die Überlebenszeit betroffener Patienten verlängern, sagte Prof. Dr. med. Detlef Moka, Facharzt für Nuklearmedizin aus Essen. Die Positronen-Emissions-Tomografie (PET), meist in Kombination mit einer Computertomografie (CT) als PET/CT, spürt gezielt Tumorerde im ganzen Körper auf: Dafür werden

dem Patienten über die Vene schwach radioaktiv markierte Moleküle injiziert, die sich an das auf der Zelloberfläche von Prostatakrebszellen vermehrt vorkommende Prostata-spezifische Membranantigen (PSMA) binden und sie damit in der Bildgebung sichtbar machen.

„Bei fortgeschrittenem Prostatakrebs, wo die weitere Therapie von einer möglichst genauen Lokalisation der Krebsherde abhängt, ist dieses Verfahren der konventionellen Bildgebung überlegen“, sagt Prof. Moka. Durchführung bei gesetzlich versicherten Patienten ist bislang jedoch an besondere Anforderungen geknüpft: PSMA-PET/CT darf nur im Rahmen der sogenannten ambulanten spezialärztlichen Versorgung (ASV) bei genau definierten Indikationen durchgeführt werden.

Die Weiterentwicklung der für die PET-Bildgebung genutzten PSMA-Marker hat auch die

Möglichkeiten einer PSMA-gezielten Therapie eröffnet. Bei der PSMA-Radioligandentherapie werden gezielt therapeutische Strahler (Lutetium-177) an den Marker PSMA gebunden. Nach Injektion in die Vene wandert das markierte PSMA-Molekül zu den Prostatakrebszellen und tötet diese durch seine Strahlung. „Studien haben bereits gezeigt, dass die Radioligandentherapie die Erkrankung auch dann noch erfolgreich zurückdrängen kann, wenn Patienten im fortgeschrittenen Stadium auf andere Behandlungen wie Medikamente, Hormon- oder Chemotherapie nicht mehr ansprechen“, betonte Moka. Die Zulassung der als nebenwirkungsarm geltenden Therapie in Deutschland wird im vierten Quartal 2022 erwartet. Red. ◀

Quelle: Online-Pressekonferenz am 21. September 2022 anlässlich der 50. Jahrestagung des Berufsverbandes Deutscher Nuklearmediziner e.V.

Neurogene Detrusorüberaktivität

Therapie jetzt unabhängig von der Grunderkrankung - Zulassungserweiterung für das intravesikale Oxybutynin

Aktuell erhielt das intravesikale Oxybutynin (Vesoxx® (1 mg/ml Oxybutynin-HCl) eine Zulassungserweiterung für Patientinnen/Patienten unabhängig von ihrer Grunderkrankung zur Unterdrückung einer neurogenen Detrusorüberaktivität (NDO)*[1]. Der NDO liegen verschiedene neurologische Grunderkrankungen zugrunde: Sie kann auf eine Querschnittslähmung oder auf Erkrankungen wie Multiple Sklerose, Schlaganfall, Morbus Parkinson, Diabetes mellitus oder Spina bifida zurückgehen [2-4]. Da insbesondere Patientinnen/Patienten mit Multipler Sklerose (MS) oft von einer NDO betroffen sind, eröffnet die Zulassungserweiterung gerade für diese Patientinnen/Patienten neue Therapiemöglichkeiten.

Bislang war die Zulassung von Vesoxx® zur Unterdrückung der Detrusorüberaktivität auf NDO-Patientinnen/Patienten mit einer Rückenmarksverletzung oder Meningomyelozele (Spina bifida) begrenzt [5].

Bei der NDO handelt es sich um eine chronische Funktionsstörung der Harnblase, bei der es zu unwillkürlichen Detrusorkontraktionen in der Füllungsphase kommt. Die Erkrankung geht mit einer erhöhten Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz einher [6-7]. Die Ausprägung der NDO richtet sich nach der Schwere und Lokalisation der Schädigung des zentralen oder peripheren Nervensystems, die durch die Grunderkrankung wie beispielsweise MS verursacht wird.

Die MS ist die häufigste entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems und eine der geläufigsten Ursachen für Behinderungen im Erwachsenenalter [8-9]. Blasendysfunktionen können bereits als MS-Erstmanifestation auftreten [10].

Ca. 65-80% der MS-Patientinnen/Patienten sind von einer neurogenen Dysfunktion des unteren Harntraktes (NLUTD) betroffen [11-16]. Einige Studien sprechen sogar von einer Prävalenz von über 90% zehn Jahre nach der Erst-

diagnose und bezeichnen die Entwicklung von Blasenfunktionsstörungen im Verlauf der MS als „nahezu unvermeidlich“ [12-13]. Die NDO und Detrusor-Sphinkter-Dyssynergie (DSD) treten bei MS-Patientinnen/Patienten mit NLUTD mit mehr als 80% zusammen am häufigsten auf [5, 17]. Die Folgen der Blasenfunktionsstörung sind u.a. Inkontinenz, Harnwegsinfektionen und Nierenkomplikationen, die zum einen die Lebensqualität der Betroffenen erheblich beeinflussen können [18-19] und zum anderen das Risiko für Hospitalisierungen signifikant erhöhen [11,20].

NLUTD bei vielen MS-Patientinnen/Patienten nicht therapiert

Laut aktuellem Report des deutschen MS-Registers erhalten über 47% der MS-Patientinnen/Patienten keine entsprechende Behandlung ihrer neurogenen Blasenfunktionsstörung [21]. Bei Betroffenen ohne urologische Symptome wird die Uroflowmetrie als Basisscreening empfohlen, um das Vorliegen einer NLUTD wie etwa der NDO zu diagnostizieren [6, 11].

Problematisch bei NLUTD sind insbesondere die hohen Druckwerte in der Speicherphase. Ziel muss es immer sein, den Druck in der Harnblase zu senken und somit die Harnblasen- und insbesondere die Nierenfunktion zu schützen. Auch sollte die Entleerung der Harnblase druckarm und möglichst restharmfrei erfolgen. Eine unbehandelte oder schlecht behandelte Harnblasenfunktionsstörung führt zu rezidivierenden Harnwegsinfekten. Medikamente zur Drucksenkung der Harnblase (z.B. Anticholinergika) können – neben anderen Nebenwirkungen – zentralnervöse Erscheinungen hervorrufen und insbesondere die kognitive Leistungsfähigkeit beeinflussen. Dies kann z.B. bei der Multiplen Sklerose kritisch sein. Das Spektrum der therapeutischen Möglichkeiten ist, zumindest was die orale medikamen-

töse Therapie angeht, eingeschränkt, sagt Dr. med. Albert Kaufmann, Chefarzt des Zentrums für Kontinenz und Neuro-Urologie in Mönchengladbach. Vor diesem Hintergrund eröffnet die Zulassungserweiterung für MS-Patientinnen/Patienten neue Behandlungsmöglichkeiten in der Zweitlinientherapie der NDO.

Wirksamkeit und Sicherheit von intravesikalem Oxybutynin

Die Anfang 2022 veröffentlichte S2k-Leitlinie schätzt die Wirksamkeit und Sicherheit der intravesikalen Gabe von Oxybutynin als erwiesenermaßen effizient, sicher und gut tolerabel ein [22]. Die Instillationslösung verfügt über eine hohe Bioverfügbarkeit und zeichnet sich durch einen multimodalen Wirkmechanismus aus. Es blockiert Muskarinrezeptoren, wirkt direkt am Urothel und inhibiert afferente C-Fasern, wodurch es lokalanästhetisch wirkt [23-26]. Durch seinen calciumantagonistischen Effekt wirkt es außerdem direkt spasmolytisch auf den Detrusormuskel [23,24]. Vesoxx® hilft den Betroffenen den Blasendruck zu senken und überführt ein Hochdrucksystem in ein Niederdrucksystem, wodurch es die Nieren langfristig schützt [27, 28].

Die Vorteile der intravesikalen Applikation sind durch die Umgehung des First-Pass-Effektes in der Leber zu erklären. In der Folge entsteht eine geringere Konzentration des aktiven Metaboliten N-Desethyloxybutynin (NDEO) im Serumplasma, das hauptsächlich für Nebenwirkungen verantwortlich gemacht wird [29].

Die Zulassungserweiterung von Vesoxx® ermöglicht NDO-Patientinnen/Patienten nun unabhängig von ihrer Grunderkrankung bei Therapieversagen und/oder nicht tolerablen unerwünschten Nebenwirkungen von oralen Anticholinergika eine sichere und effiziente Therapiealternative in der Second-Line. ◀

Quelle: Farco Pharma

Literatur beim Verlag oder online unter www.urologen-infoportal.de/meldungen

Hochrisiko-nmCRPC: ARI eine klare Therapieempfehlung

Der selektive, nicht-steroidale, orale Androgenrezeptor-Inhibitor (ARI) Darolutamid in Kombination mit ADT (Androgendepressionstherapie) ist eine gut wirksame und verträgliche Firstline-Therapie für Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, aber mit einem hohen Risiko für die Entwicklung von Metastasen (Hochrisiko-nmCRPC). Auf einem von Bayer unterstützten Symposium während des DGU-Kongresses in Hamburg belegten Experten dies anhand der Zulassungsstudie ARAMIS, deren Ergebnisse durch gute Erfahrungen in der Praxis untermauert werden.

Zunächst gab Prof. Dr. med. Christian Wülfing, Hamburg, einen Überblick zum nmCRPC und hob dabei die Bedeutung einer kurzen PSA-Verdopplungszeit innerhalb von höchstens 10 Monaten hervor, die mit einem hohen Risiko von Knochenmetastasen einhergeht. In diesem Fall wird von einem Hochrisiko-nmCRPC gesprochen.

Diesem Umstand tragen nun auch die aktuellen Therapieempfehlungen in Deutschland Rechnung, die für Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC die Behandlung mit einem ARI plus ADT mit höchstem Grad empfehlen [1]. Außerdem stellte Wülfing die Wünsche der Patienten in den Vordergrund und zeigte auf, was für diese Patienten am meisten zählt.

„Selbstverständlich sind die Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) und die Verzögerung der Metastasenbildung für Männer mit nmCRPC wichtige Therapieziele. Gleichzeitig hat aber auch der Erhalt der Lebensqualität einen hohen Stellenwert, da nmCRPC-Patienten in Bezug auf ihre Tumorerkrankung größtenteils asymptomatisch sind“, betonte er. Für viele Männer ist auch die PSA-Kontrolle wichtig, da ein Anstieg des PSA-Werts Ängste auslöst.

Hohe Effektivität der Kombination belegt

Die PSA-Verdoppelungszeit kann jetzt bequem mit einem webbasierten Rechner ermittelt werden [2]. Denn dabei kann sich der Arzt leicht verschätzen, zumal die PSA-

Werte meist nicht im Abstand von 10 Monaten gemessen werden. Dies meinten die Experten unisono aus eigener Erfahrung.

Wird ein Hochrisiko-nmCRPC festgestellt hat sich Darolutamid (Nubeqa®) plus ADT als wirksame Therapieoption mit vorteilhafter Verträglichkeit für die Patienten erwiesen. Dies konnte bereits in der Zulassungsstudie ARAMIS gezeigt werden, an die Prof. Dr. med. Ahmed Magheli, Bochum, erinnerte.

In ARAMIS wurden insgesamt 1.509 ARI-naive Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC im Verhältnis 2:1 randomisiert und entweder einer Behandlung mit Darolutamid oder Placebo zugeteilt, wobei die Behandlung mit ADT fortgesetzt wurde. In der Primäranalyse zeigte es sich, dass Patienten unter Darolutamid plus ADT ein medianes metastasenfreies Überleben (MFS) von 40,4 Monaten erreichten, während das MFS unter Placebo plus ADT nur 18,4 Monate betrug [3]. Das Sterberisiko wurde durch die Behandlung mit Darolutamid um 31% gesenkt [4]. Daraufhin wurde in den 2022 von der European Association of Urology (EAU) und weiteren europäischen Fachgesellschaften herausgegebenen ‚Guidelines on Prostate Cancer‘ der Einsatz von ARIs beim Hochrisiko-nmCRPC stark empfohlen [5].

Außerdem wird in den Leitlinien betont, dass mit Blick auf die Langzeitbehandlung asymptotischer Patienten potenzielle Nebenwirkungen entsprechend berücksichtigt werden sollten. Bei Darolutamid blieben die Inzidenzen der während der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse (UE) in ARAMIS niedrig und wurde durch die Zugabe des ARI zur ADT nicht nennenswert erhöht.

Erste Erfahrungen aus dem klinischen Alltag

Dass diese Daten auch im klinischen Alltag zutreffend sind, zeigte die erste Intermittenzstudie aus der nicht-interventionellen Studie DAROL, vorgestellt von Dr. med. Frank Becker, Neunkirchen. Dabei handelt es sich um eine einarmige Beobachtungsstudie mit Darolutamid, die noch nicht abgeschlossen ist. Primärer Endpunkt ist die

Sicherheit. Geeignete Teilnehmer sind Darolutamid-naive Patienten mit bestätigtem Hochrisiko-nmCRPC, für die die Therapieentscheidung für Darolutamid bereits vor Einschluss in die Studie gefallen war. Insgesamt sollen bis Ende 2025 weltweit 1.000 Patienten rekrutiert werden. In Deutschland nehmen 25 Therapiezentren an der DAROL Studie teil [6]. Die bisherigen Ergebnisse über den Einsatz von Darolutamid im klinischen Alltag, so Becker, „sind hinsichtlich der Verträglichkeit konsistent mit den Resultaten der ARAMIS Studie.“

Beispielhaft für die bisherigen Verläufe in seinem Urologischen Zentrum berichtet Becker den Fall eines 58jährigen fiten Patienten, der bereits im Alter von 49 Jahren mit Hochrisiko-nmCRPC diagnostiziert worden war. Trotz mehrfacher operativer Eingriffe habe dieser einen persistierend hohen PSA-Wert aufgewiesen, der zu Beginn der Therapie mit einem GnRH-Blocker bei 6,85 ng/ml lag. Der PSA-Wert nahm daraufhin zwar über 4 Monate ab, stieg dann jedoch wieder kontinuierlich an, so dass die PSA-Verdopplungszeit bei einem halben Jahr lag. Dabei war das Testosteron unter alleiniger GnRH-Therapie stets auf Kastrationsniveau.

Aufgrund dieser Ergebnisse schlug Becker dem Patienten im Juni 2022 bei einem PSA-Wert von 4 ng/ml die Behandlung mit Darolutamid bei Fortführung der ADT vor. Daraufhin sank der PSA-Wert innerhalb nur eines Monats auf 0,28 ng/ml und fällt seitdem weiterhin ab. Bei dem Patienten wurden bisher auch keine Nebenwirkungen beobachtet. Ähnlich erfolgreich war der Einsatz von Darolutamid bei einem 84-jährigen Patienten. Bei solchen Patienten, weiß der Urologe, ist die Poly-medikation oftmals ein Problem. Daher ist es von Vorteil, dass Darolutamid ein äußerst geringes Interaktionspotenzial aufweist (auch und gerade im Vergleich mit anderen ARI). ◀

Reimund Freye, Baden-Baden

Satellitensymposium: Darolutamid vs. Hochrisiko-nmCRPC, im Rahmen des DGU-Kongresses in Hamburg am 22.09.2022; Veranstalter: Bayer

Literatur beim Verlag.

Fortgeschrittenes Urothelkarzinom Wirksamkeit und Sicherheit der Erstlinien-Erhaltungstherapie mit Avelumab im Praxisalltag

Auf einem Merck-Symposium im Rahmen des 74. DGU-Kongresses in Hamburg stellte Prof. Dr. Jonas Busch, Berlin, aktuelle Daten zur Erstlinien-Erhaltungstherapie mit Avelumab (Bavencio®) zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC) vor. Diese unterstreichen das Potenzial von Avelumab in der klinischen Praxis.

Avelumab Erstlinien-Erhaltungstherapie erweitert Behandlungsspielraum

Die bisherige Standardbehandlung für geeignete Patientinnen/Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom ist eine platinbasierte Chemotherapie [1], erläuterte Busch. Jedoch kommt es bei der Mehrzahl der Betroffenen zum Progress*.

Dieses Behandlungsergebnis kann verbessert werden, wenn bei Patientinnen/Patienten ohne Krankheitsprogression nach Ende der Induktions-Chemotherapie eine Erstlinien-Erhaltungstherapie mit dem Checkpoint-Inhibitor Avelumab angeschlossen wird [2,3]. Grundlage der Zulassung von Avelumab in dieser Indikation war die randomisierte, offene Phase-III-Multizenterstudie JAVELIN

Bladder 100. Darin war nach einem medianen Follow-up von 38 Monaten das mediane OS in der Gesamtpopulation der Patientinnen/Patienten, die eine Erstlinien-Erhaltungstherapie mit Avelumab plus bestmögliche supportive Behandlung (Best Supportive Care, BSC) erhielten, gegenüber alleiniger BSC um mehr als acht Monate verlängert**[4].

Real-World-Daten untermauern Stellenwert von Avelumab in der Praxis

Bestätigt werden diese Ergebnisse nun durch erste Daten der AVENANCE-Studie, einer laufenden Beobachtungsstudie zur Erstlinien-Erhaltungstherapie mit Avelumab bei Patientinnen/Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom [5]. Vorläufige Ergebnisse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13,5 Monaten zeigten ein medianes Gesamtüberleben von 20,7 Monaten (n=267) und ein progressionsfreies Überleben von 5,7 Monaten (n=266) [5]. Die frühen Ergebnisse der AVENANCE-Studie bestätigen die klinische Aktivität und das Sicherheitsprofil von Avelumab in einer heterogenen Population, resümierte Busch. Die Da-

ten aus klinischen Studien und Praxiserfahrungen unterstreichen, dass die Erstlinien-Erhaltungstherapie mit Avelumab der neue Therapiestandard für diese Patientinnen/Patienten ist und in internationalen Behandlungsleitlinien bereits als solcher geführt wird, schloss der Urologe [7-9]. ◀

Quelle: Merck-Symposium anlässlich des 74. DGU-Kongresses in Hamburg

* Das Gesamtüberleben (OS) unter Gemcitabin/ Cisplatin (GC) beträgt 13,8 Monate (Median 6 Zyklen), unter Methotrexat/Vinblastin/Doxorubicin/Cisplatin (MVAC) 14,8 Monate (Median 4 Zyklen) [6]

** 23,8 vs. 15,0 Monate; Hazard Ratio [HR] 0,76; p=0,0036 [4]

Literatur:

- [1] Leitlinienprogramm Onkologie – Harnblasenkarzinom
<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/harnblasenkarzinom/>. Letzter Abruf 10/2022.
- [2] Powles T, et al. 2020. N Eng J Med 383: 1218-1230.
- [3] Fachinformation Bavencio®, Stand 02/2022.
- [4] Powles T, et al. 2022. J Clin Oncol 40(Suppl 6):Abstract/Poster 487.
- [5] Barthélémyet P, et al. ESMO Congress 2022; Poster 1757P.
- [6] von der Maase H, et al. 2000. J Clin Oncol 18:3068-3077.
- [7] Powles T, et al. 2022. Ann Oncol 33: 244-258.
- [8] NCCN Guidelines – Bladder Cancer. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1417>. Letzter Abruf 10/2022.
- [9] Cathomas R, et al. 2022. Eur Urol 2022 81:95-103.

Ankündigung

Webinar „Praxismarketing für Urologen“ am 9.12.2022 von 15.00–17.30 Uhr

Social Media Management ist ein profitables Werkzeug, wenn man es strategisch geschickt nutzen kann. Das Webinar der Deutschen Gesellschaft für Mann und Gesundheit e.V., das am 9. Dezember 2022 stattfindet, vermittelt das nötige Know-how.

Inhalte:

- Welche Vorteile und Risiken von **Onlinemarketing** zu beachten gilt, erklärt er Social-Media-Experte **Flynn Bowden**.
- **PD Dr. Tobias Jäger** wird bewährte und alltagstaugliche Möglichkeiten gelungener **Praxis-PR** vorstellen.

- **Rechtsfachwirt René Schnitzer** gibt Informationen zum **Umgang und Nutzen von Bewertungsportalen**.

- Der wissenschaftliche Part widmet sich den Behandlungsoptionen bei Testosteronmangel. **Prof. Dr. Ulrich Wetterauer** informiert, welche Mess- und Untersuchungsverfahren zur Überprüfung des Testosteronspiegels zur Verfügung stehen, um eine exakte Diagnose und Therapiebasis zu erstellen.

Für das Webinar sind CME-Fortbildungspunkte beantragt.

Anmeldung unter: <https://bit.ly/3SEvgTP>

Metastasierter Hormonsensitiver Prostatakarzinom Therapie mit Apalutamid/ADT überzeugt mit gutem Langzeitüberleben

Anlässlich des DGU-Kongresses berichtete Dr. med. Stefan Machtens, Bergisch-Gladbach, über die medikamentöse kombinierte Hormontherapie beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom. In der Regel wird das Prostatakarzinom (PCa) aufgrund der Früherkennungsmaßnahmen häufig im lokalisierten Stadium diagnostiziert. „Trotz eines guten Gesundheitssystems kommt es immer wieder vor, dass PCa zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits metastasiert ist“, sagte Machtens. Dieser Anteil macht national und international etwa 15-20% der Primär-Diagnosen aus („synchron“). Darüber hinaus kommen Patienten hinzu, die trotz lokaler Therapie (OP oder Bestrahlung) Metastasen sekundär entwickeln („metachron“).

In Bezug auf die Metastasenlast wird unterschieden: High Volume mit mind. 4 Knochenmetastasen und einer davon außerhalb des Achsen skeletts und/oder viszerale Tochtergeschwülste und Hochrisiko-PCa (Gleason-Score 8-10, mind. 3 Knochenmetastasen und mind. eine viszerale Metastase).

Therapie stellt sich auf die Entwicklung von Kriterien ein

Zur Behandlung des mHSPC sind derzeit 4 Wirkstoffe zugelassen – jeweils plus Androgendeprivationstherapie (ADT): Apalutamid, Abirateron (neu-diagnostiziertem HochrisikomHSPC, mit 5 mg Prednisolon), Enzalutamid und Docetaxel (mit/ohne 10 mg Prednisolon).

Die aktuelle S3-Leitlinie 2021 empfiehlt für mHSPC-Patienten (M1) in gutem Allgemeinzustand (AZ) zusätzlich zur ADT eine Hormontherapie mit Apalutamid (Erleada®) oder Enzalutamid. Patienten mit de novo (synchron) mHSPC und in gutem AZ soll

zusätzlich zur ADT eine Hormontherapie mit Abirateron (plus Prednison/ Prednisolon) angeboten werden.

Patienten in gutem AZ mit einem M1 high Volume PCa soll unter Aufklärung über die im Vergleich zu neuen Hormonsubstanzen höhere Toxizität zusätzlich zur ADT eine Chemo mit Docetaxel angeboten werden.

Schon die TITAN-Studie hatte die signifikante Überlegenheit der Kombinationsbehandlung aus Apalutamid plus ADT mit einem Gesamtüberleben von 52,2 Monaten und einem radiografischen PFS von 22,1 Monaten bestätigt. Auch die Lebensqualität war deutlich besser als unter der Monotherapie.

Neue Daten der Post-hoc-Analysen der TITAN-Studie (n=114) sind auf das Thema PSA-Ansprechen als frühen Indikator für die Wirksamkeit einer Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem PCa fokussiert. „Schon nach drei Monaten ist der PSA-Wert bei 51% der Patienten unter 0,2 ng/ml und fällt im Kombinationsarm früh und signifikant stärker ab“, so Machtens. Es gibt Hinweise, dass sich ein stärkeres frühes Absinken des PSA-Werts unter die Nachweisgrenze durch die Kombinationsbehandlung im Vergleich zur Monotherapie in ein längeres Gesamtüberleben für die Patienten übersetzt.

Schmerz und Fatigue sind weiterhin relevante Themen. So haben 75% der Patienten mit Knochenmetastasen Schmerzen und 73% mit metastasiertem PCa Fatigue. Aktuelle Daten dazu belegen, dass das PSA bei einer Apalutamid/ADT-Therapie nach 3 bzw. 6 Monaten auf unter 0,2 ng/ml abfällt. Daher verlängert sich die Zeit bis zur anschließenden Verschlechterung von Patienten-berichteten Endpunkten (Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit Abfall um >10 Punkte des FACT-P-Gesamtscores, der Zunahme der In-

tensität des stärksten Schmerzes um $\geq 30\%$ vs. Baseline im BPI-SF und Zunahme der Intensität der stärksten Fatigue um ≥ 2 Punkte im BFI). „Auch dabei profitieren die Patienten nach sechs Monaten signifikant bezüglich Fatigue und Schmerzen sowie im Hinblick auf ihre Lebensqualität, wenn sie kombiniert behandelt worden und das PSA-Wert unter 0,2 ng/ml absinkt“, sagte Machtens. Ein PSA-Wert unter 0,2 ng/ml sagt als Surrogatparameter ein besseres Ansprechen der Müdigkeit, des Schmerzes und der Lebensqualität voraus.

Patienten mit einem oligometastasiertem PCa sollten laut der S3-Leitlinie mit Empfehlungsgrad A eine zusätzliche perkutane Strahlentherapie zur systemischen Behandlung erhalten (Grundlage STAMPEDE-Daten).

Patienten mit mHSPC, die ein metachrones Metastasierungsmuster aufweisen, sollte man eine Kombination anbieten, bestehend aus einer primären ADT plus neuer hormoneller Therapie, meinte Machtens. Bei Patienten mit synchroner Metastasierung macht es trotz niedrig-volumiger Metastasenlast Sinn, dann auch noch zusätzlich die Prostata zu bestrahlen.

Patienten mit der schlechtesten Prognose – synchrone Metastasierung, also mit de novo mHSPC sowie mit mehr als vier Knochenmetastasen und/oder Viszeralmetastasen (hohe Metastasenlast) – könnten eventuell eine Triple-Therapie ADT + neue hormonelle Therapien + Docetaxel von Anfang an benötigen. In klinischen Studien (z.B. PEACE-1-Studie) wird aktuell geprüft, ob insbesondere für jüngere Patienten die Triple-Therapie Mittel der Wahl sein kann. ◀

Dr. med. Nana Mosler, Leipzig

Quelle: Fachpressekonferenz „Kongressdaten und Praxiserfahrungen zur Therapie des mHSPC mit ERLEADA®/ADT“ anlässlich des 74. DGU-Kongress am 22. September 2022 in Hamburg. Veranstalter: Janssen-Cilag GmbH

Nicht-muskelinvasives Harnblasenkarzinom (NMIBC) Das Blasen-Instillations-Set AdriaCept® Lösung 50 mg BIS wieder verfügbar

Das Blasen-Instillations-Set (BIS) auf der Basis des Wirkstoffs Doxorubicin AdriaCept® Lösung 50 mg BIS, ein Therapiestandard beim nicht-muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (NMIBC) ist ab sofort wieder lieferbar, teilt die Firma PharmaCept mit.

Eine konsequente Rezidivprophylaxe ist eine wesentliche Voraussetzung für die erfolgreiche Behandlung von NMIBC-Patienten. Um einem Krankheitsrückfall vorzubeugen, wird für jeden Patienten mit NMIBC empfohlen, ergänzend zur TUR-B eine lokale postoperative Behandlung der Harnblase mit Chemotherapeutika bzw. BCG (Bacillus Calmette-Guérin) vorzunehmen.

Durch die einmalige postoperative Instillation eines Chemotherapeutikums nach TUR-B kann das relative Rezidivrisiko der behandelten Patienten um 39% gesenkt werden, so die aktuellen Leitlinien zur Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge

des Harnblasenkarzinoms. Dieser Effekt zeigte sich sowohl für Patienten mit solitären als auch multiplen Tumoren.

Patienten mit einem primären unifokalen bzw. low risk Urothelkarzinom der Harnblase profitieren am meisten von einer Frühinstillation. Zusätzlich wird sie als Initialbehandlung von Patienten mit Tumoren von höherer Risikogruppierung empfohlen.

In einem Zeitraum von rund fünf Jahren zeigten 95% der Patienten unter der Instillationstherapie mit AdriaCept® Lösung 50mg BIS Injektionslösung keine Nebenwirkungen und 87% von ihnen beendeten die Instillationstherapie nach Plan.

Doxorubicin vermag demnach nicht nur die Tumorrezidivrate oberflächlicher Harnblasenkarzinome effektiv zu senken, sondern sorgt durch seine gute Verträglichkeit zusätzlich für eine stringente Patientencompliance und hohe Adhärenz. *Red. ◀*

Quelle: PharmaCept GmbH

Neu: Abirateron Mylan Filmtabletten von Viatris

Abirateron Mylan, eine generische Alternative zum Original Zytiga®, gibt es jetzt auch von der Viatris Healthcare GmbH. Zusätzlich zur bekannten 500 mg Wirkstärke sind auch Filmtabletten in der Dosierung 1000 mg erhältlich. Sofern die Tablettengröße (ähnlich dem Original) für Patienten unproblematisch ist, muss nur noch einmal täglich eine Tablette eingenommen werden. Patienten, die kleinere Tabletten bevorzugen, finden in der 1000 mg Variante von Viatris ebenfalls eine Alternative, da diese dank der Bruchkerbe zur Erleichterung der Einnahme geteilt werden kann (nicht jedoch zum Teilen in gleiche Dosen). Beide Teile sind dann jeweils kleiner als die 500 mg Tablette des Originals.

Abirateron Mylan Filmtabletten sind bioäquivalent zum Original und können daher gegen dieses ausgetauscht werden. *Red. ◀*

Quelle: Mylan Germany GmbH, Bad Homburg

urologen.info

20. Jahrgang 2022

www.andrologen.info

www.urologen-infoportal.de

Herausgeber:

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

Redaktion:

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

Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:

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

Verlag:

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

IT-Technik:

D. Machein
www.securait.de

Wissenschaftlicher Beirat:

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

Druckauflage: 4 600



Lektorat:

Martin Werner

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten vom 01.01.2022

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

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

Hinweis

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

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

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

ISSN: 2196-4874

Anzeige