

urologen.info

Ausgabe 6 • Dezember 2023 • 21. Jahrgang

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Metastasiertes
kastrationsresistenstes
Prostatakarzinom

Therapieoptionen:

- Chemotherapie
- ARSI
- PARP-Inhibition

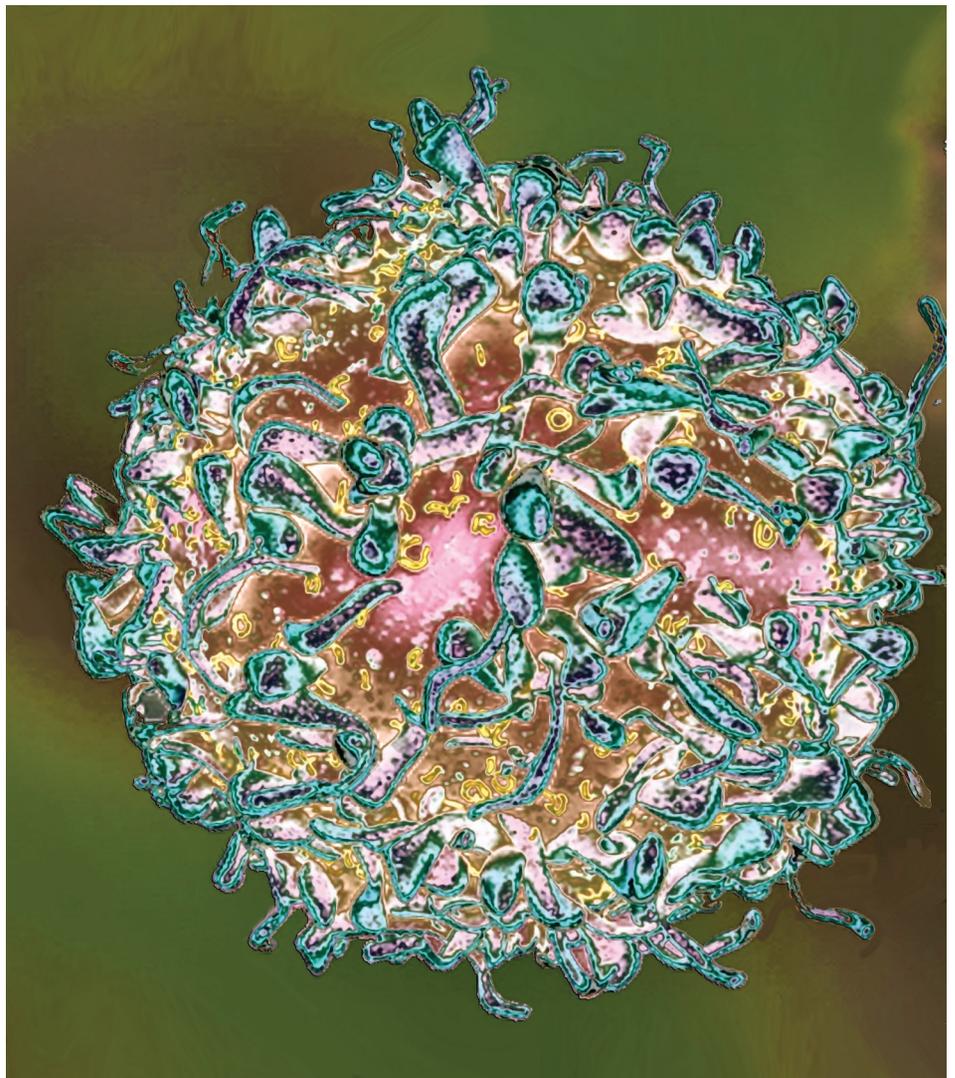
Andrologie

TRAVERSE-Studie

Korrektur von Anämie bei
hypogonadalen Männern
durch Testosterontherapie

Testosterontherapie bei
verringertem Sexualfunktion
und hypogonadalen
Symptomen

Kongressberichte 2023
DGU / ESMO / EMUC



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

Anzeige

URO-ONKOLOGIE

188-205 **Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom** **Therapieoptionen:**

- Chemotherapie
- Androgenrezeptor-Signalinhibitoren (ARSI)
- Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP)-Inhibition
 - Zielgerichtete Behandlungsstrategie mittels synthetisch letaler Interaktion
 - PARP-1 als entscheidender Effektor der Androgenrezeptor-Transkription
 - Prinzipien der PARP-Inhibition
 - Vorkommen von DNA-Reparaturgen-Mutationen bei Prostatakrebs
 - Studienlage der PARP-Inhibition beim kastrationsresistenten PCa

ANDROLOGIE

- 206-209 **TRAVERSE-Studie**
Effektive Korrektur von Anämie bei hypogonadalen Männern durch Testosterontherapie
Effekt einer Testosterontherapie bei verringerter Sexualfunktion und hypogonadalen Symptomen

Kongressberichte 2023: DGU / ESMO / EMUC

- 210-213 **DGU 2023**
Ist das Cortikosteroid Cortisol ein endogener Mediator der Erektile Dysfunktion (ED)?
- Urothelkarzinom**
Gesamtüberlebensvorteil mit Immuntherapie plus Chemotherapie
Erdafitinib in der Behandlung des metastasierten Urothelkarzinoms
- Prostatakarzinom**
Adjuvante Bestrahlung ohne klinisch relevanten Mehrwert für Patienten
Radioligandentherapie bei metastasierter kastrationsresistenter Erkrankung
- Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom**
Real-World-Daten zur Erstlinienbehandlung mit Lenvatinib plus Pembrolizumab

PHARMAFORUM / Meldungen / Berichte

- 214-219 mHSPC: Je schneller und tiefer der PSA-Wert fällt, desto besser das Langzeitüberleben
Fortgeschrittenes hormonsensitives Prostatakarzinom
Tablette statt Spritze bei hormonsensitivem Prostatakarzinom
Schmerzen, Testosteronmangel und Diabetes: Zusammenhänge im Blick behalten
Effektive Therapieoption für Patienten mit mHSPC und Hochrisiko-nmCRPC
Beim mHSPC behauptet sich Altbewährtes noch immer
Urologische Tumoren: Mit kleinen Fortschritten kann viel erreicht werden
Künstliche Intelligenz hilft bei Diagnose und Behandlung von MRT-Patienten

Impressum

VI. Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom: Therapieoptionen

In der Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) haben sich in den letzten beiden Jahrzehnten eine Reihe neuer medikamentöser Therapieoptionen durchgesetzt. Diese betrafen zunächst die Chemotherapien mit den Taxanen Docetaxel und Cabazitaxel sowie Hormontherapien der zweiten Generation (Abirateron und Enzalutamid). Hinzu kamen Radionuklidtherapien wie mit dem gegen Knochenmetastasen gerichteten der Alpha-Strahler Radium-223 oder dem gegen das Prostataspezifische Membranantigen (PSMA) gerichtete Lutetium-¹⁷⁷-PSMA-617. Ferner hat sich die primär als Erhaltungstherapie nach einer Chemotherapie eingesetzte Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP)-Inhibition etabliert. Mit allen diesen Medikamenten wurde in Phase-III-Studien ein Überlebensvorteil nachgewiesen.

Chemotherapie

Die Zytostatika-Behandlung des Prostatakrebses galt ehemals als wenig Erfolg versprechend. Andererseits ließen sich für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC) mit Mitoxantron plus Prednison zwar Verbesserungen der Lebensqualität erreichen, doch eine Lebensverlängerung war damit nicht verbunden. Das änderte sich erst im Jahr 2004, als sich mit Taxan-basierten Regimen für mCRPC-Patienten zum ersten Mal auch ein deutlicher Überlebensbenefit abzeichnete. Seither ist die Chemotherapie beim mCRPC aus einer eher untergeordneten, allenfalls palliativen Rolle in die eines Grundpfeilers in der Therapiekaskade gewechselt

Wirkprinzipien der Taxan-Chemotherapie

Taxane umfassen eine bedeutende Klasse von Tumortherapeutika. Ihre antineoplastische Wirkung beruht auf antimitotischer Aktivität, indem die Funktion der Mikrotubuli inhibiert wird. Dabei unterscheidet sich der Mechanismus von Taxanen zur Bindung an Tubulin von dem der Vincaalkaloide. Taxane hemmen die Depolymerisierung von Mikrotubuli und verhindern damit den für die Zellteilung erforderlichen Abbau des Spindelapparats. Das führt zum mitotischen Block am Metaphase/Anaphase-Übergang und bewirkt somit einen Zellzyklusarrest in der Mitose. Die zytotoxische Effektivität der Taxane wird weiter durch antiangiogenetische Effekte gestärkt.

Taxane wurden ursprünglich in der Eibenrinde entdeckt. Das aus Rinde und Blättern von *Taxus brevifolia* isolierte Paclitaxel wie auch das semisynthetische Derivat Docetaxel und das als zweite Generation von Docetaxel abgeleitete Cabazitaxel sind in der Therapie solider Karzinome weit verbreitet.

Docetaxel-basierte Chemotherapie als Therapiestandard beim mCRPC

Zwei Studien mit Docetaxel-basierter Chemotherapie leiteten im Jahr 2004 einen Paradigmenwechsel bei den Behandlungsoptionen des Prostatakarzinoms ein (Tannock et al., 2004; Petrylak et al., 2004) (Tabelle). Quasi über Nacht war die Chemotherapie in der Behandlung des mCRPC von einer Randerscheinung in den Rang eines Therapiestandards erhoben worden.

Die Zulassung von 75 mg/cm² Docetaxel in Kombination mit Prednison durch die amerikanische Behörde für Lebens- und Arzneimittel FDA und die Europäische Arzneimittel-Agentur EMA als Erstlinientherapie bei mCRPC basiert auf dem in der TAX 327-Studie ermittelten Überlebensbenefit (Tannock et al., 2004). Die mediane Verlängerung der Überlebensdauer betrug gegenüber Mitoxantron signifikante 2,4 Monate. Vorteile ergaben sich für das dreiwöchentliche Docetaxel-Regime gegenüber Mitoxantron auch bezüglich der Rate an Patienten mit einem ≥ 50 %igen PSA-Abfall (45% versus 32%) und bezüglich der Schmerz-Ansprechrates (35% versus 22%) (Tannock et al., 2004).

Die nach vier Jahren aktualisierten medianen Überlebensdaten bestätigten im Wesentlichen die ursprüngli-

Anzeige

Tabelle: Docetaxel-basierte Phase-III-Studien

Studie	Behandlungsregime	Objektiv messbare Ansprechrates (%)	PSA-Ansprechrates (%)	Patienten mit palliativem Ansprechen (%)	Monate bis zur Progression	Überleben (Monate)
TAX 327* n = 1 006	Mitoxantron 12 mg/m ² q21 Tage Prednison 10 mg po qd	12*	45	35	7,9*	16,5
	Docetaxel 30 mg/m ² /W q5 von 5 W Prednison 10 mg po qd 20 mg x 3	10	27	11	8,2*	17,4
	Docetaxel 75 mg/m ² /W q21 Tage Prednison 10 mg po qd	7*	32	22	7,8*	18,9
SWOG 9916 n = 770	Mitoxantron 12 mg/m ² q21 Tage Prednison 5 mg po bid	17	50	17*	6	18
	Docetaxel 60-70 mg/m ² D#2 Estramustin 280 mg D1- 5Dexamethason 20 mg x 3	10	27	11	3	16

* Erreichte keine statistische Signifikanz; modifiziert nach Sternberg et al., 2014).

chen Ergebnisse. Der Überlebensbenefit für dreiwöchentliches Docetaxel gegenüber Mitoxantron hatte sich auf 2,9 Monate erhöht (Berthold et al., 2008).

Der Stellenwert der Chemotherapie beim mCRPC hat sich mit dem Aufkommen der neuen gegen die Androgenrezeptor (AR)-Achse gerichteten Therapien mit Abirateronacetat oder Enzalutamid relativiert. Beide Hormontherapien haben ihre lebensverlängernde Wirksamkeit bei Patienten mit mCRPC unter Beweis gestellt und sind jeweils gut verträglich. Sie können beim Übergang von hormonsensitivem in kastrationsresistentem Prostatakrebs direkt nach der herkömmlichen Androgendeprivationstherapie anstelle von Docetaxel oder nach vorausgegangener Chemotherapie eingesetzt werden.

Resistenzmechanismus von Docetaxel

Resistenz gegen Docetaxel entwickelt sich bei der Behandlung von CRPC-Patienten oft in kurzer Zeit. Wird Docetaxel jedoch beim hormonsensitiven Tumor zusammen mit einer Androgendeprivationstherapie eingesetzt, lassen sich dauerhaftere Ansprechen und verbesserte Ergebnisse erreichen. Offenbar führt die aberrante Signalwirkung des Androgenrezeptors im CRPC zu schnellerer Docetaxel-Resistenz.

Resistenz gegenüber Docetaxel in CRPC-Zellen ist durch Mechanismen vermittelt, die die Aktivierung des Spindelkontrollpunkts übersteuern. Das deutet darauf hin, dass die Blockade des Mitose-Austritts ein aussichtsreiches therapeutisches Ziel sein könnte, um Docetaxel-Resistenz beim CRPC zu überwinden (Pilling et al., 2022).

Durch Inhibition der Notch- und Hedgehog-Signalwege wird beim CRPC eine Subpopulation Zellen dezimiert, die für erworbene Docetaxel-Resistenz und Tumorentwicklung verantwortlich sind. Das schafft die Grundlage für eine aussichtsreiche therapeutische Strategie (Domingo-Domenech et al., 2012).

Cabazitaxel

Cabazitaxel ist ein an die N-terminalen Aminosäuren des β -Tubulins bindendes semisynthetisches Taxan, dessen zytotoxische Wirkung ähnlich der des Docetaxels durch Tubulin-Aggregation und Stabilisierung der Mikrotubuli in der Mitosespindel zustande kommt. Cabazitaxel ist für die Zweitlinienbehandlung von Patienten mit mCRPC zugelassen, wenn diese auf die Erstlinienchemotherapie mit Docetaxel/Prednison nicht mehr adäquat ansprechen. Um die Behandlung mit Cabazitaxel für die Patienten verträglicher zu machen, wird sie meist zusammen mit Prednison oder Prednisolon verabreicht.

Cabazitaxel ist das erste Taxan der neuen Generation, welches eine Resistenz gegenüber Taxanen überwinden kann. Diese Resistenz steht in engem Zusammenhang mit der geringen Affinität zum Effluxtransporter P-Glykoprotein (multidrug resistance protein 1), der unter Verbrauch von ATP aktiv Fremd- bzw. Wirkstoffe aus der Zelle herausbefördert. Wahrscheinlich aufgrund seiner schlechteren Affinität gegenüber P-Glykoprotein ist Cabazitaxel auch in Tumoren wirksam, die gegenüber Docetaxel resistent geworden sind (Paller & Antonarakis, 2011). Bei letzterem kann sich die intrazelluläre Konzentration bei erhöhter Dichte der Effluxpumpe in der Plasmamembran der Tumorzellen zu sehr verringern. Für Chemotherapeutika ungewöhnlich, erwies sich Cabazitaxel zumindest in vorklinischen Modellen fähig, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden.

Die Ergebnisse der für die Zulassung bedeutsamen Tropic-Studie ergaben für Patienten mit Cabazitaxel plus Prednison gegenüber Mitoxantron plus Prednison bei mit Docetaxel vorbehandelten mHRPC-Patienten einen Überlebensvorteil von ca. 3 Monaten. Das kommt dem OS-Benefit gleich, der wir in der Erstlinien-Chemotherapie mit Docetaxel registriert worden war (de Bono et al., 2010).

Mit Cabazitaxel als Erstlinien-Chemotherapie wurde im Vergleich zu Docetaxel in der FIRSTANA-Studie zu

Anzeige

keiner nachweislichen Effektivitätssteigerung (Oudard et al., 2017). Dennoch kann der Einsatz von Cabazitaxel vor Docetaxel im Einzelfall nach Abwägung beider Nebenwirkungsprofile gerechtfertigt sein.

Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. 2008. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 26:242–245.
de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. for the TROPIC Investigators. 2010. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 376:1147–1154.
Domingo-Domenech J, Vidal SJ, Rodriguez-Bravo V, et al. 2012. Suppression of acquired docetaxel resistance in prostate cancer through de-

pletion of notch- and hedgehog-dependent tumor-initiating cells. *Cancer Cell* 22:373–338.

Paller CJ, Antonarakis ES, 2011. Cabazitaxel: a novel second-line treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Drug Des Devel Ther* 10:117–124.

Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. 2004. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 351:1513–1520.

Pilling A, Kim S-H, Hwang C, 2022. Androgen receptor negatively regulates mitotic checkpoint signaling to induce docetaxel resistance in castration-resistant prostate cancer. *Prostate* 82:182–192.

Oudard S, Fizazi K, Sengeløv L, et al. 2017. Cabazitaxel versus docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized phase III Trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol* 35:3189–3197.

Sternberg CN, Petrylak DP, Madan RA, et al. 2014. Progress in the treatment of advanced prostate cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014:117–131.

Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. 2004. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 351:1502–1215.

Androgenrezeptor-Signalinhibitoren (ARSI)

Der Entwicklung eines kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC) und der Krankheitsprogression liegen primär Mechanismen zugrunde, durch die die Reaktivierung der Transaktivierungsfunktion des Androgenrezeptors (AR) bei Serum-Testosteronspiegeln auf Kastrationsniveau ermöglicht wird (Attard et al., 2009; Kahn et al., 2014; Leith et al., 2022). Als treibende Kraft hinter diesem Prozess gelten insbesondere aberrante Formen der AR-Signaltransduktion. Die Entwicklung ist fatal, da es für Prostatakrebs in diesem Stadium keine kurative Behandlung gibt. Das beflügelt(e) die Suche nach neuen gut verträglichen antihormonellen Therapiestrategien, um den Pa-

Die Supprimierung der Androgenrezeptor (AR)-Signalkaskade durch Androgenentzug mittels Androgenbiosynthesehemmer plus ADT bleibt auch beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom ein signifikantes therapeutisches Ziel.

tienten zu verlängertem Überleben bei zufriedenstellender Lebensqualität verhelfen zu können.

Abirateron — Inhibition zweier aufeinander folgender Androgensyntheseschritte

Bei der Behandlung mit Abirateronacetat wird bei den Patienten in erster Linie die adrenale Synthese von Dehydroepiandrosteron (DHEA) unterdrückt. Denn das Pregnenolon-Derivat inhibiert das mikrosomale CYP17A1 selektiv und irreversibel. Das Enzym CYP17A1 verfügt über die katalysatorischen Eigenschaften einer 17-Hydroxylase und einer 17,20-Lyase. Erstere bewirkt bei C21-Steroiden die 17-Hydroxylierung. Diese sind in der Zona fasciculata der Nebennierenrinden für die Kortison-Synthese erforderlich. Anschließend be-

wirkt 17,21-Lyaseaktivität die Umwandlung der C21- in C19-Steroide (Deacetylierung). Dieser Schritt führt sowohl in den Leydig-Zellen der Hoden als auch in der Zona reticularis der Nebennierenrinden sowie in Tumorzellen zur Androgen-Synthese. Als Nebeneffekt einer Blockade von CYP17A1 wird durch die verminderte Bildung von Kortison die hypothalamisch-hypophysär-adrenale Achse hochreguliert. Dies führt zur vermehrten Bildung von Mineralokortikoiden so dass Abirateron normalerweise zusammen mit Prednison oder Prednisolon verabreicht wird.

Abirateron für chemotherapienaive mCRPC-Patienten oder nach Docetaxel

Die Effektivität von Abirateron war in zwei Phase-III-Studien bei Männern mit mCRPC nachgewiesen worden. In der ersten Studie waren die Patienten zuvor mit Docetaxel behandelt worden (de Bono et al., 2011; Fizazi et al., 2012; Logothetis et al., 2012) und in der zweiten Studie waren sie chemotherapienaiv (Rathkopf et al., 2014; Ryan et al., 2015).

In COU-AA-301 waren 1.195 Männer, die zuvor mit einem Docetaxel enthaltenden Chemotherapie-Regime behandelt worden waren, im Verhältnis 2:1 entweder mit Abirateronacetat plus Prednison oder Placebo plus Prednison weiterbehandelt worden. Zum Zeitpunkt der ersten Interimsanalyse überschritt der Überlebensvorteils zugunsten des Abirateronacetats von 3,9 Monaten (14,8 versus 10,9 Monate; HR: 0,646; $p < 0,001$) bereits die für die Beendigung der Studie festgelegten Kriterien (de Bono et al., 2011).

Anzeige

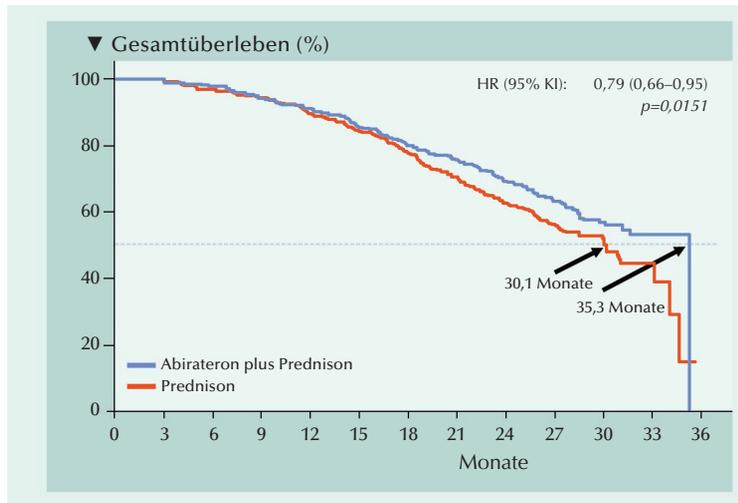


Abb. 1: In COU-AA-302 war die Gesamtüberlebensdauer mit median 35,5 Monaten versus 30,1 Monaten bei Behandlung mit Abirateron günstiger als mit Prednison. Allerdings war damit der vorgegebene statistische Grenzwert von 0,0035 nicht überschritten. Doch eine exploratorische multivariate Analyse mit Adjustierungen für prognostische Baseline-Faktoren bestätigte einen OS-Benefit für Abirateron versus Prednison (HR: 0,74; $p=0,0017$) (Rathkopf et al., 2014).

In der zweiten großen Phase-III-Studie (COU-AA-302) wurden 1.088 Chemotherapie-naive, asymptomatische oder geringfügig symptomatische CRPC-Patienten randomisiert entweder mit Abirateronacetat plus Prednison oder Placebo plus Prednison behandelt. Koprimary Endpunkte waren das radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS) und das Gesamtüberleben (OS). Bei Behandlung mit Abirateron/Prednison profitierten die Patienten von einem signifikant verlängertem rPFS. Auch bei den klinisch bedeutsamen sekundären Endpunkten wie dem hinausgeschobenen Bedarf für schmerzlindernde Opi-

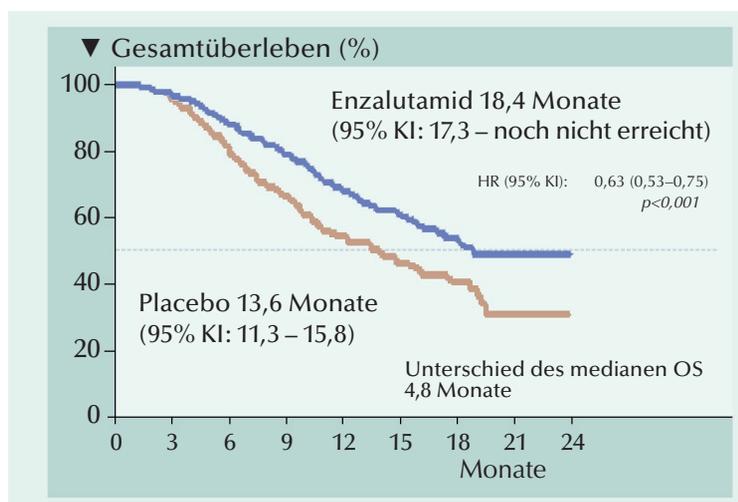


Abb. 2: AFFIRM-Studie: Kaplan-Meier-Schätzungen des Gesamtüberlebens (primärer Endpunkt) in der Intention-to-Treat-Population (Scher et al., 2012).

te, dem Beginn der Chemotherapie und der vom Patienten berichteten Ergebnisse bezüglich der selbst eingeschätzten gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren die Raten in der Abirateron/Prednison-Gruppe signifikant höher als in der Prednison-Gruppe (Ryan et al., 2013).

In einer dritten Interimsanalyse bestätigte sich das verzögerte Auftreten der Krankheitsprogression, der Schmerzen und von funktionellen Einbußen mit Abirateron. Die Verbesserungen betrafen Patienten über alle Subgruppen hinweg. Insbesondere das rPFS dauerte bei Patienten mit Abirateron gegenüber denen mit Prednison signifikant länger ($p < 0,0001$). Auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens profitierten die mit Abirateron behandelten Männer (**Abb. 1**). Allerdings war dabei der vorgegebene statistische Grenzwert von 0,0035 nicht überschritten (Rathkopf et al., 2014).

Bei der abschließenden Analyse des Gesamtüberlebens mit einem medianen Follow-up von mehr als 4 Jahren ergab sich bei der Behandlung mit Abirateronacetat versus Placebo ein Unterschied von median 34,7 zu 30,3 Monaten; HR: 0,81; $p=0,0033$) (Ryan et al., 2015).

Enzalutamid – mehrgleisige Androgenrezeptor-Signalweginhibition

Auf Grund zahlreicher AR-vermittelter Resistenzmechanismen, die zur Entwicklung von CRPC beitragen, kam es zur Entwicklung einer neuen Generation von AR-Signalinhibitoren. Wegweisend hierfür war Enzalutamid mit einem mehrgleisigen Ansatz — Es unterbindet das Andocken von Testosteron an den AR, die Translokierung des AR in den Zellkern und die Rekrutierung von Koaktivatoren. Aufgrund der Effektivität an mehreren Angriffspunkten des AR-Signalwegs sind Androgenrezeptor-Signalinhibitoren [ARSI] deutlich wirksamer als Antiandrogene.

Der Anwendungsbereich von Enzalutamid umfasst die Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie wie auch erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom.

Überlebensvorteil mit Enzalutamid nach Docetaxel

In der multinationalen, doppelblinden, randomisierten AFFIRM-Studie der Phase III stellte Enzalutamid eine gegenüber Placebo signifikant verlängerte Gesamtüberlebensdauer bei zuvor mit Docetaxel-basierter Chemotherapie vorbehandelten mCRPC-Patienten unter Beweis. Es waren 1.199 Patienten entweder mit 160 mg Enza-

Anzeige

lutamid einmal täglich (n=800) oder Placebo (n=399) behandelt worden (Scher et al., 2012).

Bereits nach der in der Planung vorgesehenen Interimsanalyse war der Überlebensvorteil von Enzalutamid gegenüber Placebo evident (18,4 Monate versus 13,6 Monate), so dass die Studie entblindet wurde und die Männer in der Placebo-Gruppe, die Möglichkeit erhielten, sich mit Enzalutamid weiter behandeln zu lassen. In der AFFIRM-Studie betrug der Überlebensvorteil für Enzalutamid in der Intention-to-Treat-Population 4,8 Monate (Abb. 2).

Enzalutamid bei chemotherapienaiven Patienten

Die Prüfung der Effektivität und Verträglichkeit von Enzalutamid bei chemotherapienaiven mCRPC-Patienten war der PREVAIL-Studie vorbehalten. In der Phase-III-Studie wurden 1.717 Patienten randomisiert entweder mit Enzalutamid (160 mg oder Placebo einmal täglich) behandelt. Primäre Endpunkte waren das radiographische progressionsfreie und das Gesamtüberleben (Beer et al., 2014).

Das Risiko einer radiographischen Progression wurde durch die Behandlung mit Enzalutamid um 81% verringert. Nach 12-monatiger Behandlung waren 65% der Patienten im Enzalutamid-Arm radiographisch progressionsfrei versus 14% in der Placebo-Gruppe. Bei den mit Enzalutamid behandelten Patienten wurden deutlich weniger Todesfälle registriert als in der Placebogruppe (241 von 872 Männern [28%] gegenüber 299 von 845 Patienten [35%]; Somit betrug die Risi-

koreduktion am mCRPC zu versterben mit Enzalutamid 29% (HR 0,71; $p < 0,001$).

Ein Update der Überlebensanalyse der PREVAIL-Studie nach 784 Todesfällen bestätigte einen robusten Überlebensvorteil für Enzalutamid von über vier Monaten im Vergleich zu Placebo. Das ist umso bemerkenswerter, als viele Patienten zum Zeitpunkt der Update-Analyse bereits zusätzliche Therapien erhielten (Tombal et al., 2015).

In der Interimsanalyse lag das mediane Überleben unter Placebo bei 30,2 Monaten und unter Enzalutamid bei 32,4 Monaten. In dem Update der OS-Analyse ist der Überlebensvorteil unter Enzalutamid auf vier Monate angewachsen: Die mediane Überlebenszeit unter Placebo betrug 31,3 Monate und 35,3 Monate unter Enzalutamid. Die Hazard-Ratio (HR) lag bei 0,77. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,0002$, (Tombal et al., 2015). (Abb. 3). Tombal, der europäische Leiter der PREVAIL-Studie, hob hervor, dass dieser signifikante Überlebensvorteil unter Enzalutamid erreicht werden konnte, obwohl viele Patienten zum Zeitpunkt der Update-Analyse zusätzliche Therapie wie Docetaxel oder Abirateron bzw. seit der Entblindung auch im Placeboarm Enzalutamid erhielten.

Wie in der Interimsanalyse war auch in diesem Update der Überlebensvorteil unabhängig von ECOG-Status, Alter (über oder unter 75 Jahre), der geographischen Region oder der Tatsache, ob eine viszerale Erkrankung vorlag oder nicht. 26% der Patienten, die seit Beginn der PREVAIL-Studie Enzalutamid erhalten hatten, waren zum Zeitpunkt des Cutoff des Updates immer noch unter der Therapie mit dem Androgenrezeptor-Signalweginhibitor

In der finalen Analyse erhöhte sich der Überlebensvorteil unter Enzalutamid auf 4 Monate: Die mediane Überlebenszeit unter Enzalutamid betrug 35,3 Monate und unter Placebo 31,3 Monate (HR=0,77, $p = 0,0002$) (Tombal et al., 2015).

Darolutamid

Der AR-Signalweginhibitor Darolutamid ist ein nicht-steroidaler Androgenrezeptor-Antagonist der mit hoher Affinität an den Androgenrezeptor bindet und dessen zelluläre Funktion hemmt. Anhand eines CRPC-Xenograft-Mausmodells hatten sich vielversprechende antitumoröse Aktivität erkennen lassen. Die Substanz erwies sich zudem in der Suppression von gegenüber AR-Signalweginhibitoren Resistenz verleihenden AR-Mutanten als wirksam.

In vorklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Darolutamid gegenüber vergleichbaren Substanzen nur in geringem Maße die Blut-Hirn-Schranke überwindet, so dass das Risiko für Krampfanfälle geringer eingeschätzt wird. Der zerebralen Durchblu-

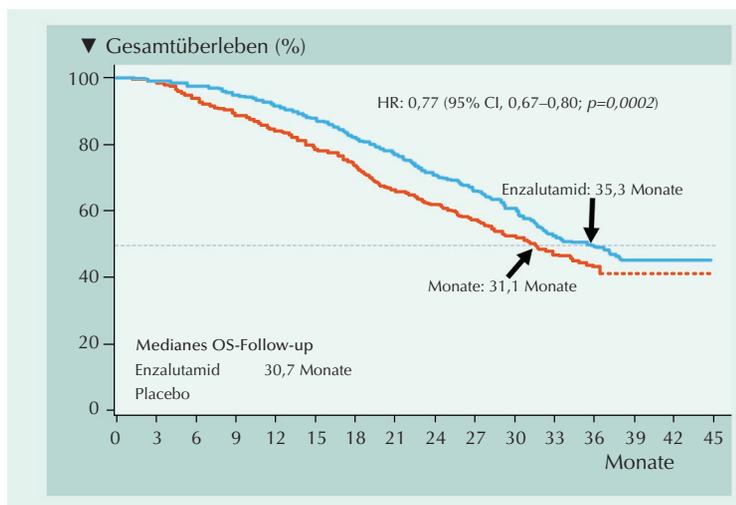


Abb. 3: PREVAIL-Studie: Kaplan-Meier Berechnung des Gesamtüberlebens (OS) für die finalen Analyse in der Intention-to-Treat-Population. Das Update der OS-Analyse ergab für Enzalutamid im Vergleich zu Placebo den signifikanten Überlebensvorteil von vier Monaten ($p = 0,0002$) (Tombal et al. 2015).

tung der grauen Substanz und spezifischer mit Kognition im Zusammenhang stehenden Regionen zeigte bei freiwilligen gesunden Probanden nach Darolutamid-Gabe im arterielles Spin-Labeling keine Veränderung (Williams et al., 2023).

Effektivität und Verträglichkeit von Darolutamid bei weder mit Chemotherapie noch mit einem CYP17-Inhibitor vorbehandelten mCRPC-Patienten waren in ARADES, einer multizentrischen Dosisescalationsstudie der Phase-I/II und in ARAFOR einer Crossover-Studie der Phase I untersucht worden (Fizazi et al., 2014; Shore et al., 2018). Bei Männern mit progressivem metastasiertem CRPC wurde mit Darolutamid-Monotherapie unterhalb Dosis-limitierender Toxizität die Krankheits-suppression erreicht (Fizazi et al., 2014). Die längerfristige Behandlung von mCRPC-Patienten mit einer hohen Darolutamid-Dosis wurde gut toleriert und verschaffte eine langanhaltende Krankheitskontrolle (Shore et al., 2018).

Apalutamid

Das Antiandrogen Apalutamid weist strukturelle Ähnlichkeit zu Enzalutamid auf und hemmt die Signaltransduktion des Androgenrezeptors auf mehreren Ebenen. Seine hohe Affinität zur Ligandenbindungsdomäne verhindert das Andocken von Testosteron oder Dihydrotestosteron. In präklinischen Untersuchungen erwies sich Apalutamid gegenüber einer AR-Überexpression als total indifferent und blockierte die Translokierung der ligandenaktivierten AR in den Zellkern oder auch deren Bindung an die DNA. Ferner ist die Penetration der Blut-Hirn-Schranke sehr gering, so dass Krampfanfälle, die mit der Bindung an den zerebralen GABA-A-Rezeptor im Zusammenhang stehen, wohl reduziert sein dürften.

In der randomisierten, Placebo-kontrollierten, multizentrischen ACIS-Studie wurde bei Chemotherapie-naiven mCRPC-Patienten die Dauer des radiographischen progressionsfreien Überlebens (rPFS) unter fortgesetzter Androgendeprivationstherapie mit den Kombinationen Apalutamid und Abirateronacetat plus Prednison (APA + AAP) versus Placebo und AAP verglichen.

Bei der primären Analyse (medianes Follow-up 25,7 Monate) war das mediane rPFS mit der Prüfkombination um 6 Monate länger als mit Placebo plus AAP (22,6 vs. 16,6 Monate; HR 0,69; $p < 0,0001$). In der abschließenden Analyse für das Gesamtüberleben (medianes Follow-up 54,8 Monate, Interquartilbereich 51,5–58,4 Monate) resultierte eine mit der Primäranalyse weitgehend übereinstimmende Risikoreduktion der radiographischen Progression um 30%. Das mediane Gesamtüberleben für die Prüfmedikation belief sich auf 36,2 Monate versus 33,7 Monate für die Kontrollgruppe ($p \sim 0,5$). Zudem ergab sich mit Apalutamid + AAP vs. Placebo + AAP eine

signifikant höhere bestätigte Rate des $\geq 50\%$ igen PSA-Abfalls (Saad et al., 2021; Rathkopf et al., 2021).

Die Sicherheit erwies sich als weitgehend übereinstimmend mit den bereits bekannten Sicherheitsprofilen der Einzelsubstanzen. Ferner blieb die von den Patienten angegebene gesundheitsbezogene Lebensqualität unter der Behandlung erhalten. *jfs* ◀

Attard G, Cooper CS, de Bono JS, 2009. Steroid hormone receptors in prostate cancer: a hard habit to break? *Cancer Cell* 16:458–462.

Beer TM, Armstrong DE, Rathkopf Y, et al. 2014. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 371:424–433.

Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. 2021. Apalutamide in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: Final survival analysis of the randomized, double-blind, phase III TITAN study. *J Clin Oncol* 39:2294–2303.

de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. 2011. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 364:1995–2005.

Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. 2012. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 13:983–992.

Fizazi K, Massard C, Bono P, et al. 2014. Activity and safety of ODM-201 in patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (ARADES): an open-label phase 1 dose escalation and randomised phase 2 dose expansion trial. *Lancet Oncol* 15:975–985.

Kahn B, Collazo J, Kyprianou N, 2014. Androgen receptor as a driver of therapeutic resistance in advanced prostate cancer. *Int J Biol Sci* 10:588–595.

Leith A, Ribbands A, Kim J, et al. 2022. Impact of next-generation hormonal agents on treatment patterns among patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a real-world study from the United States, five European countries and Japan. *BMC Urology* 22, 33.

Logothetis CJ, Basch E, Molina A, et al. 2012. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol* 13:1210–1217.

Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, et al. 2014. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol* 66:815–825.

Rathkopf DE, Efstathiou E, Attard G, et al. 2021. Final results from ACIS, a randomized, placebo (PBO)-controlled double-blind phase 3 study of apalutamide (APA) and abiraterone acetate plus prednisone (AAP) versus AAP in patients (pts) with chemo-naive metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Urol* 39(6_suppl) 9–9.

[k] Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. 2013. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 368:138–148.

Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. 2015. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 16:152–160.

Saad F, Efstathiou E, Attard G, et al. 2021. Apalutamide plus abiraterone acetate and prednisone versus placebo plus abiraterone and prednisone in metastatic, castration-resistant prostate cancer (ACIS): a randomised, placebo-controlled, double-blind, multinational, phase 3 study. *Lancet Oncol* 11:1541–1559.

Scher HI, Fizazi K, Fred Saad F, et al. 2012. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 367:1187–1197.

Shore ND, Tammela TL, Massard C, et al. 2018. Safety and antitumor activity of ODM-201 (BAY-1841788) in chemotherapy-naïve and CYP17 inhibitor-naïve patients: Follow-up from the ARADES and ARAFOR trials. *Eur Urol Focus* 4:547–553.

Tombal B, et al. 2015. Late Breaking News Plenary Session im Rahmen der Jahrestagung der European Association of Urology (EAU), 24. März 2015, Madrid, Spanien.

Williams SCR, Mazibuko N, O'Daly O, et al. 2023. Comparison of cerebral blood flow in regions relevant to cognition after enzalutamide, darolutamide, and placebo in healthy volunteers: A randomized crossover trial. *Target Oncol* 18:403–413.

Poly-ADP–Ribose-Polymerase (PARP)-Inhibition

Zielgerichtete Behandlungsstrategie mittels synthetisch letaler Interaktion

Mit der Poly-ADP–Ribose-Polymerase (PARP)-Inhibition wird in letzter Zeit auch bei Prostatakarzinom (PCa)-Patienten eine Strategie der medikamentösen Behandlung angewendet, in der molekulare Eigenschaften des Tumors zu einer synthetisch letalen Interaktion führen. Diese Interaktion beruht auf Gendefekten, von denen der medikamentös herbeigeführte Effekt dann zur Letalität anwächst, wenn bereits ein Gen mutiert ist, durch das sich der induzierte Defekt ausbügeln ließe. Die PARP-Inhibition stellt für eine Subgruppe von Patienten eine effektive, nebenwirkungsarme Therapieoption dar.

Rolle der PARP bei der DNA-Schadensantwort

Proteine der Enzymfamilie der PARP sind über die post-translationelle Modifizierung, die Poly(ADP-ribosyl)ierung, in verschiedene zelluläre Prozesse wie die DNA-Schadensantwort (DDR; DNA damage response) eingebunden (Kraus, 2015). Insbesondere die Isoform PARP1 aber auch PARP2 haben aufgrund ihrer Mitwirkung an der DNA-Einzelstrangreparatur (Basen- und Nukleotid-Exzisionsreparatur) Funktionen, die für die Leberfähigkeit von Zellen entscheidend sind. Daneben wurden auch Beteiligungen der PARP in alternativen DNA-Reparaturwegen wie dem nicht-homologen End-Joining (NHEJ), homologer Rekombination und DNA-Mismatch-Reparatur beschrieben (Patel et al., 2011; Rose et al., 2020).

PARP-1 ist am Schutz der Replikationsgabel beteiligt. Diesbezüglich wurde bereits früh hypothesisiert, dass eine Blockade dieses Schutzes letztendlich zum Zelltod führt (Farmer et al., 2005; Bryant et al., 2009).

PARP-1 als entscheidender Effektor der Androgenrezeptor-Transkription

Neben den Funktionen bei der DNA-Schadensantwort wirkt PARP-1 auch als ein Regulator von Transkriptionsfaktoren. Bei Prostatakrebs ist sowohl die DNA-Reparatur als auch die transkriptionelle Aktivität der Androgenrezeptoren (AR) von PARP-1 abhängig. In Androgenrezeptor (AR)-positiven Prostatakrebszellen ruft PARP-1 ungeachtet des Vorliegens genotoxischer Insulte pro-tumorigene Effekte hervor. Das steht im Zusammenhang damit, dass PARP-1 die AR-Transkription fördert. Damit empfiehlt sich beim Prostatakarzinom die zielgerichtete Therapie gegen PARP-1 zur Supprimierung des Tumorwachstums und der Progression zur Kastrationsresistenz (Schiewer, et al., 2012).

Durch PARP-2 wird die AR-vermittelte Transkription durch Interaktion mit dem als Pionierfaktor agierenden FOXA (Forkhead box protein A1) erhöht. Zielgerichtete Therapien gegen PARP-2 werden als möglicher alternativer Ansatz zur AR-Inhibition ohne Involvierung der AR-Ligandenbindung angesehen (Gui et al., 2019).

Prinzipien der PARP-Inhibition

Bereits bei den Untersuchungen zu PARP-Funktionen war ins Auge gefasst worden, dass der Faktor als Angriffsziel geeignet erscheint. Das führte zur Entwicklung gleich mehrerer PARP-Inhibitoren: Olaparib, Niraparib, Rucaparib, Talazoparib und Veliparib.

Insofern PARP-Funktionen sowohl für die transkriptionelle Aktivität des Androgenrezeptors als auch bei der DNA-Reparatur erforderlich sind, ist die Behandlung von Prostatakrebs mit einem PARP-Inhibitor eine zweigleisige Therapie mit Angriffspunkten in der AR-Transkription und der DNA-Schadensantwort. Letzterer Faktor war in der Krebstherapie zunächst das vorrangige Ziel. So wurde in erster Linie das Unterbinden der DNA-Einzelstrangreparatur ins Auge gefasst. Nach dem Prinzip der synthetischen Letalität ist die Behandlung mit einem PARP-Inhibitor bei Patienten mit defekter homologer Rekombination wie bei Tumoren mit einer *BRCA*-Mutation angebracht (Abb. 1). Andererseits soll dabei die Reparatur von Chemotherapie-verursachten Schäden an der DNA verhindert werden (Chen, 2011).

Vorkommen von DNA-Reparaturgen-Mutationen bei Prostatakrebs

Im Zusammenhang mit dem Eingang von PARP-Inhibitoren in die Behandlung von Prostatakrebs ist das Vorkommen an Mutationen in einem DDR-Gen in den

Synthetische Letalität stellt einen effektiven, nebenwirkungsarmen und innovativen Therapieansatz dar, da sie unter Berücksichtigung molekularer Veränderungen in Tumorzellen die selektive Behandlung dieser Zellen ermöglicht.

Anzeige

unterschiedlichen Tumorstadien von Interesse. In genomischen Analysen des metastasierten Prostatakarzinoms wurde eine Reihe rekurrenter genomischer Alterationen identifiziert. Darunter sind Genveränderungen mit klinisch ausnutzbarem Potenzial, wie Funktionsverlustmutationen in DNA-Reparaturgenen wie Genen der homologen Rekombinationsreparatur (Armenia, et al. 2018).

In einer Population von 692 Männern mit metastasiertem Prostatakrebs fanden Pritchard et al. (2016) insgesamt 86 DNA-Reparaturgen-Mutationen in der Keimlinie (11,8%). Das ist substanziell mehr als die zuvor berichtete Häufigkeit von ~1,20% ausschließlich *BRCA2*-Mutationen in der Keimbahn von Prostatakrebspatienten im Alter von ≤ 65 Jahren (Kote-Jarai et al., 2011). Bei Fällen von Prostatakrebs unter Ashkenazi-Juden waren 2,4% Träger von *BRCA2*-Mutationen (Gallagher et al., 2010). In 191 Proben von familiärem Prostatakrebs entdeckten Leongamornlert et al. (2014) 14 putative Funktionsverlustmutationen (7,3%).

In fortgeschrittenem Prostatakrebs liegen Aberrationen von *BRCA2*, *BRCA1* und *ATM* substanziell häufiger vor (19,3% insgesamt) als in primärem Prostatakrebs (Dan et al., 2015). Dabei wurde berechnet, dass ungefähr 12% der mCRPC-Patienten Träger von DDR-Mutationen in der Keimbahn sind, und dass in 20–25% der Fälle somatische DDR-Mutationen vorliegen. Es wird davon ausgegangen, dass bei insgesamt fast 22,7% der mCRPC-Patienten Mutationen in

DDR-verwandten Genen nachgewiesen werden könnten (Dan et al., 2015).

Initiale Phase der PARP-Inhibition beim PCA

In der vorklinischen Ära der PARP-Inhibitoren waren kultivierte Prostatakrebszellen mit *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation erste Studienobjekte, die als homologe Rekombination (HR)-defiziente Phänotypen mit PARP-Inhibitoren inkubiert wurden (Taylor et al., 2023). Dabei zeigte sich, dass *BRCA2*-defiziente Zellen, aufgrund des Ausfalls der homologen Rekombination, gegenüber PARP-Inhibitoren höchst sensitiv sind (Bryant et al., 2005; Farmer et al., 2005).

Die Wirksamkeit der PARP-Inhibition wurde auch in Zellen mit anderen genetischen Defekten, die die homologe Rekombination beeinträchtigen, nachgewiesen. Dazu zählt ein mutiertes Ataxia telangiectasia (*ATM*)-Gen (Weston et al., 2010) und eine Überexprimierung von Aurora Kinase A, die für den Zusammenbau einer funktionsgemäßen Mitosespindel benötigt wird (Sourisseau et al., 2010). Auch eine infolge PTEN-Defizienz unzulängliche homologe Rekombination sensitiviert Tumorzellen gegenüber PARP-Inhibitoren (Mendes-Pereira et al., 2009).

Die Phase der klinischen Prüfung mit PARP-Inhibitoren begann mit dem zunächst beschriebenen Olaparib. Mit ihm wurden erste Behandlungen auf Phase-I-Ebene zur Dosisfindung bei soliden Tumoren mit *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation durchgeführt. Dabei zeigte sich Antitumoraktivität und Olaparib verursachte wenige der unerwünschten Effekte einer konventionellen Chemotherapie (Fong et al., 2009). Bei mCRPC-Patienten mit einer Defizienz in der homologen Rekombinationsreparatur konnte mit Olaparib erstmals eine Verbesserung des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden (Teyssonneau, et al. 2021).

Olaparib ist ein oral bioverfügbarer Inhibitor der katalytischen PARP1- und PARP2-Aktivität, die Schlüsselfunktionen bei der DNA-Schadensantwort innehaben. In der Phase-I-Situation beim mCRPC mit Defekten in DNA-Reparaturgenen wurde eine hohe Ansprechrate erreicht. Auch in zwei Prüfungen der Phase II mit vergleichbaren mCRPC-Patienten bestätigte sich die Antitumoraktivität. Sie bilden eine Basis, auf der nachfolgende randomisierte

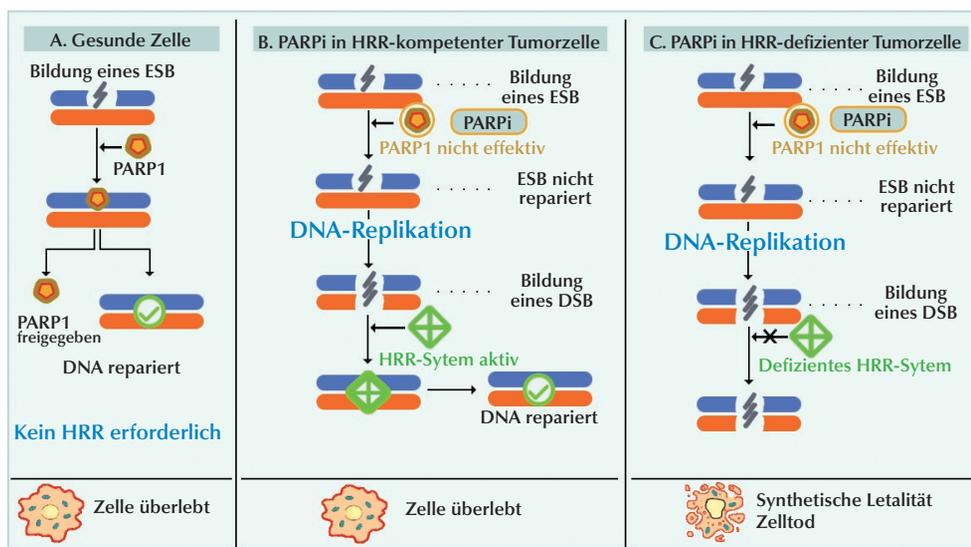


Abb. 1: Prinzip der synthetischen Letalität, und wie sie bei Verwendung von PARP-Inhibitoren (PARPi) in Zellen mit defizienter homologer Rekombinationsreparatur erreicht wird. (A) Unter Standardbedingungen, PARP-Proteine reparieren Einzelstrangbrüche (ESB). (B) In homologe Rekombinationsreparatur (HRR)-kompetenten Zellen verhindert die Anwendung von PARPi, dass ESB repariert werden. Durch die Replikation wird der ESB in einen Doppelstrangbruch (DSB) umgewandelt. Unter Anwendung von HRR überleben die Zellen. (C) In HRR-defizienten Zellen können mit PARPi weder ESB noch DSB repariert werden. Das führt durch Synergie zwischen PARPi und defizienter HRR zum Zelltod; ein Synergismus, der als synthetische Letalität bezeichnet wird (nach Teyssonneau et al., 2021).

Anzeige

Studien der Phase III durchgeführt wurden oder momentan laufen (Mateo et al., (2015; 2020).

Studienlage der PARP-Inhibition beim kastrationsresistenten PCa

PROfound: In der für die Zulassung von Olaparib maßgeblichen multizentrischen Open-label-Studie waren 256 Patienten mit Olaparib und 131 Patienten (Kontrollen) mit Enzalutamid oder Abirateronacetat behandelt worden (de Bono et al., 2020). Dabei wurde der PARP-In-

hibitor bei mCRPC-Patienten bewertet, die während der Behandlung mit einer neuen Hormontherapie progredient geworden sind. Als Eignung für die Studie wiesen die Männer in der Kohorte A (n=245) zumindest eine Alteration im *BRCA1*, *BRCA2*- oder *ATM*-Gen auf. Eine Kohorte B umfasste Männer (n=142), bei denen Alterationen in einem von 12 weiteren vorgegebenen Genen vorlagen. Primärer Endpunkt war das PFS in Kohorte A, das von einem unabhängigen verblindeten Review anhand der Bildgebung bewertet wurde.

Bei den Männern in Kohorte A führte die Behandlung mit Olaparib zu signifikant längerem PFS als die Gabe einer nach Ermessen des Prüfarztes gewählten neuen Hormontherapie (**Abb. 2**). Auch in der Gesamtpopulation mit einer Alteration aus allen 15 Genen mit einer direkten oder indirekten Rolle bei der homologen Rekombinationsreparatur wurde ein Benefitvorteil mit Olaparib festgestellt (de Bono et al., 2020).

Die Ergebnisse der finalen OS-Analyse wurden noch im selben Jahr berichtet (Hussain et al., 2020): In Kohorte A wurde eine mediane OS-Dauer von 19,1 Monaten mit Olaparib versus 14,7 Monaten mit der Kontrollbehandlung erreicht (**Abb. 3**). Auch in Kohorte B und in der Gesamtpopulation (Kohorten A und B) ergaben sich Überlebensvorteile für Olaparib (Hussain et al., 2020).

PROpel: In der randomisierten, doppelblinden Multi-centerstudie der Phase III, wurden Effektivität, Sicherheit und Tolerierbarkeit von Olaparib versus Placebo jeweils zusammen mit Abirateron (plus Prednison oder Prednisolon), bei Männern mit mCRPC untersucht, die im bereits kastrationsresistenten Stadium zuvor keine Chemotherapie oder einen ARSI erhalten hatten (Clarke et al., 2018). Die Eignung der aufgenommenen Patienten war vom Mutationsstatus der homologen Rekombinationsreparatur unabhängig. Dieser wurde durch Tests von Tumorgewebe und der zirkulierenden TumordNA (ctDNA) bestimmt. Als primärer Endpunkt war das vom Prüfarzt ermittelte radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS) festgelegt worden. Sekundär waren das Gesamtüberleben, die Zeit bis zur sekundären Progression oder Tod sowie die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Therapie von Interesse.

Die primäre Analyse (49,5% reif) beruht auf den Daten von 394 Patienten, die ein PFS-Ereignis hatten oder gestorben waren. Das mediane rPFS war im (Abirateron + Olaparib)-Arm signifikant länger als im (Abirateron + Placebo)-Arm (24,8 vs. 16,6 Monate; HR, 0,66; $p < 0,001$) (**Abb. 4**). Die vorgeplante Sensitivitätsanalyse des PFS durch einen verblindeten zentralen Review stimmte mit der Primäranalyse überein (median 27,6 vs. 16,4 Monate; HR, 0,61) (Clarke et al., 2022; Saad et al., 2022).

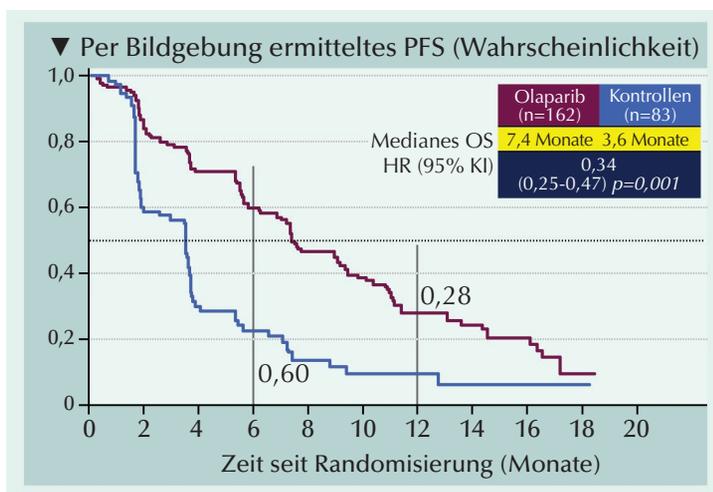


Abb. 2: Vom verblindeten unabhängigen zentralen Review anhand der Bildgebung bewertetes PFS bei Patienten mit zumindest einer Mutation im *BRCA1*-, *BRCA2*- oder *ATM*-Gen (Kohorte A), die entweder Olaparib oder nach Ermessen des Arztes Enzalutamid oder Abirateron (Kontrollen) erhalten hatten (nach de Bono et al., 2020).

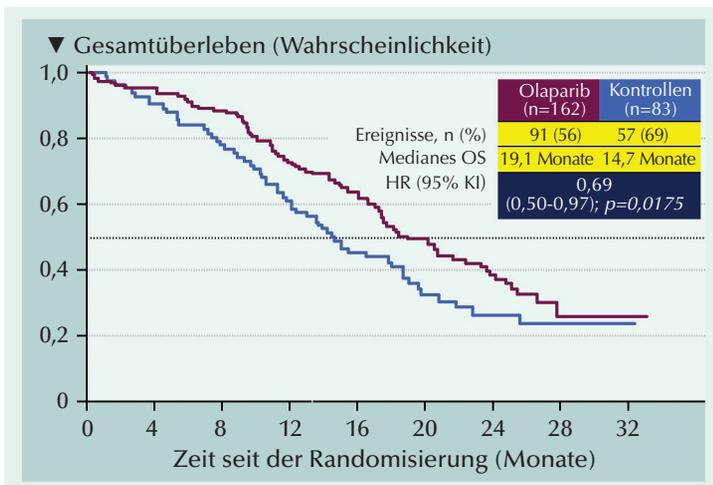


Abb. 3: Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens der Patienten in der Intention-to-Treat-Population, die zumindest eine Mutation im *BRCA1*-, *BRCA2*- oder *ATM*-Gen (Kohorte A) hatten (nach Hussain et al., 2020).

In der vorgegebenen finalen Analyse von PROpel bestand in der Intention-to-treat (ITT)-Population mit Abirateron + Olaparib vs. Abirateron + Placebo der stetige Trend zu einem Benefit des OS (hauptsächlich sekundärer Endpunkt: Reife 47,9%; **Abb. 5**) (Clarke et al., 2023).

Zulassung von Olaparib und Olaparib plus Abirateron für Prostatakrebs

Noch im Jahr 2020 empfahl die European Medicines Agency (EMA) Olaparib für Prostatakrebs-Patienten mit Progress nach einer ARSI-enthaltenden Therapie. Hauptsächliche Voraussetzung ist die Feststellung einer *BRCA 1-/BRCA 2*-Mutation (somalisch oder in der Keimbahn).

Die EMA-Zulassung von Olaparib in Kombination mit Abirateron plus Prednisolon erfolgte im Dezember 2022 für mCRPC-Patienten bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist.

Weitere PARP-Inhibitoren in der Prüfung beim Prostatakarzinom

TALAPRO-1: In der Phase-II-Open-label-Studie hatten vorbehandelte Patienten mit progredientem adenokarzinomatösem mCRPC und DDR-Mutationen (z.B. *ATM, ATR, BRCA1, BRCA2, CHEK2, FANCA, MLH1, MRE11A, NBN, PALB2, RAD51C*) mit oralem Talazoparib anhaltende Antitumoraktivität. Das vorteilhafte Nutzen-Risiko-Profil sprach für die Untersuchung von Talazoparib in größeren, randomisierten klinischen Studien auch bei Patienten mit Mutationen in anderen für die DNA-Reparatur wichtigen Genen als den *BRCA*-Genen (de Bono et al., 2021).

TALAPRO-2: Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie diente der Prüfung von Talazoparib plus Enzalutamid als erste Therapielinie bei mCRPC-Patienten (Fizazi et al., 2023). Die Patienten wurden auf zwei sich überlagernde Kohorten randomisiert (**Abb. 6**): In Kohorte 1 wurden 636 Patienten als „All-comers“ mit nicht defizientem oder nicht bekanntem Metastasen-Status der homologen Rekombinationsreparaturgene (HRR) mit 169 HRR-mutierten Patienten ergänzt. In Kohorte 2 wurden alle Patienten mit einer HRR-Mutation zusammengefasst. Bei der Behandlung mit Talazoparib plus Enzalutamid versus Placebo plus Enzalutamid handelt sich um eine echte Erstlinientherapie, da in der kastrationsres-

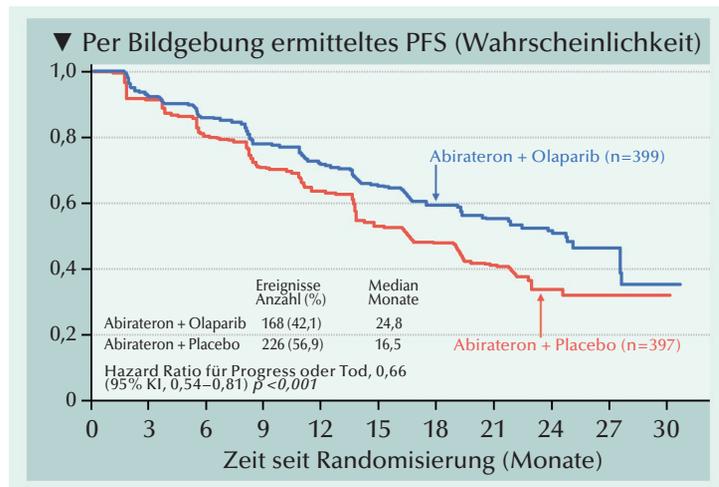


Abb. 4: Vom Untersucher per Bildgebung bestimmte Wahrscheinlichkeit für progressionsfreies Überleben (nach Clarke et al., 2022).

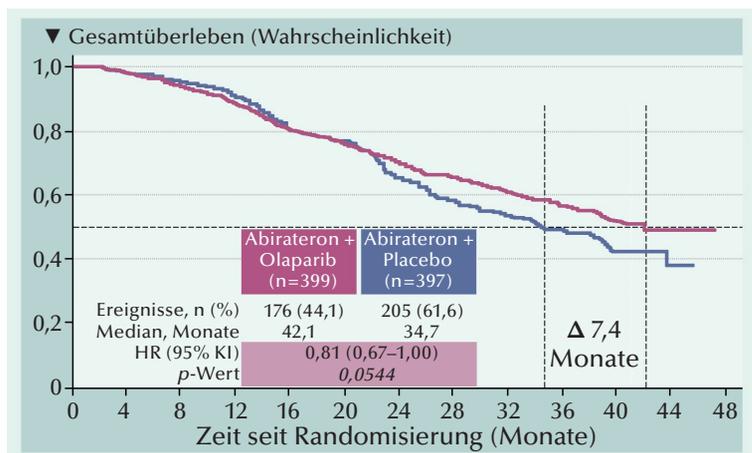


Abb. 5: Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens in der ITT-Population. Daten-Cutoff am 12. Oktober 2022 (nach Clarke et al., 2023).

istenten Situation zuvor allenfalls bei Metastasen eine Chemotherapie aber keinen Inhibitor des Androgenrezeptor-Signalwegs (Enzalutamid, Apalutamid oder Darolutamid) erlaubt war. Die Patienten der Kohorte 2

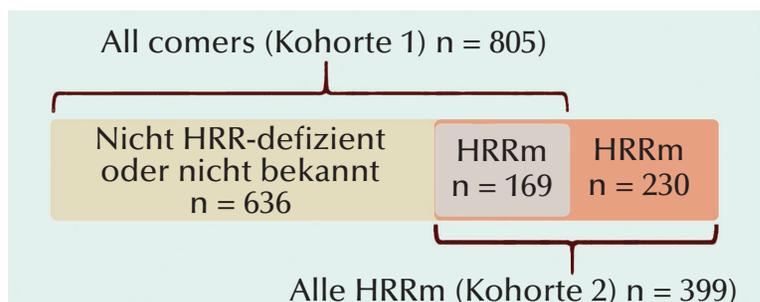


Abb. 6: HRR-Status der Patienten beider Kohorten in TALAPRO-2; HRRm = Metastase in einem HRR-Gen (nach Argawal et al., 2023).

hatten im hormonsensitiven Stadium Abirateron und 28,5 bzw. 30,2% Docetaxel erhalten. Primärer Endpunkt von TALAPRO-2 war das durch einen zentralen Review nach RECIST festgestellte radiographische progressionsfreie Ansprechen (rPFS).

An HRR-Gen-Alterationen waren am häufigsten Mutationen von *BRCA2* (31,0 bzw. 36,7%), *ATM* (23,5 bzw. 19,6%), *CDK12* (18,0 bzw. 19,6) und *CHEK2* (17,0 bzw. 18,6%) festgestellt worden.

In der vorgegebenen Analyse war das mediane rPFS bei Zusatz von Talazoparib noch nicht erreicht. In der Placebokohorte waren es 21,9 Monate. Das Hazard Ratio für rPFS betrug 0,63 ($p < 0,001$). Das Risiko für einen Progress oder Tod wurde durch die zusätzliche Gabe von Talazoparib zu Enzalutamid um 55% reduziert ($HR=0,45$; $p < 0,0001$) (Abb. 7). Der Median betrug im Placeboarm 13,8 Monate und war im Talazoparib-Arm noch nicht erreicht. Der Effektivitätsvorteil der Talazoparib-Kombination wurde für alle präspezifizierten Subgruppen bestätigt (Fizzazi et al., 2023).

GALAHAD: In der multizentrischen, einarmigen Open-label-Studie der Phase II entwickelte Niraparib bei schwer vorbehandelten mCRPC-Patienten mit DDR-Defekt bedeutsame Antitumor-Aktivität – insbesondere bei Vorliegen einer *BRCA*-Alteration. Dabei wurde die Behandlung mit Niraparib als tolerierbar bewertet. Primärer Endpunkt von GALAHAD war die objektive Ansprechrate (ORR) bei Patienten mit *BRCA*-Mutation und messbarer Krankheit (Smith et al., 2022).

Die ORR in der messbaren *BRCA*-Kohorte erreichte 34,2% (26 von 76 Patienten) mit einem medianen Follow-up von 10,0 Monaten. Von den 76 Patienten der *BRCA*-Kohorte mit messbarer Krankheit gab es in 35 (46,1%) Fällen zumindest ein Partialansprechen ($\geq 30\%$

Abnahme). Die mediane Dauer des objektiven Ansprechens betrug 5,55 Monate. Bei 8 der 26 Responder (30,8%) fielt das Ansprechen zum Zeitpunkt des Daten-Cutoff weiterhin an.

MAGNITUDE: In der Phase-III-Studie wurden Patienten mit mCRPC als HRR+ mit/ohne *BRCA1/2*-Mutation identifiziert und 1:1 zur Erstlinienbehandlung in eine Gruppe mit Niraparib plus Abirateronacetat plus Prednisolon (AAP) und eine Gruppe mit Placebo plus AAP randomisiert. Als primärer Endpunkt war das radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS) festgelegt worden (Chi et al., 2023).

Bei der zweiten vorgegebenen Interimsanalyse nach 24,8 Monaten dauerte das rPFS gemäß dem verblindeten, unabhängigen, zentralen Review in der *BRCA1/2*-Subgruppe mit Niraparib plus AAP versus der mit Placebo plus AAP signifikant länger (9,5 bzw. 10,9 Monate) $HR, 0,55$; $p=0,0007$ (Chi et al., 2023).

Die Empfehlung der EMA für die Zulassung von Niraparib erfolgte für die Kombination mit Abirateronacetat in Form einer Dual-Action-Tablette plus Prednisolon zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC und *BRCA1/2*-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist.

TRITON2: In der Phase-II-Studie wurde Rucaparib zur Behandlung bei Männern mit mCRPC und einer *BRCA*-Mutation mit und ohne messbare Krankheit bewertet. Hierfür wurden Patienten eingeschlossen, die nach einer oder zwei Linien einer gegen den Androgenrezeptor gerichteten Therapie der zweiten Generation und einer Taxan-basierten Chemotherapie pro-

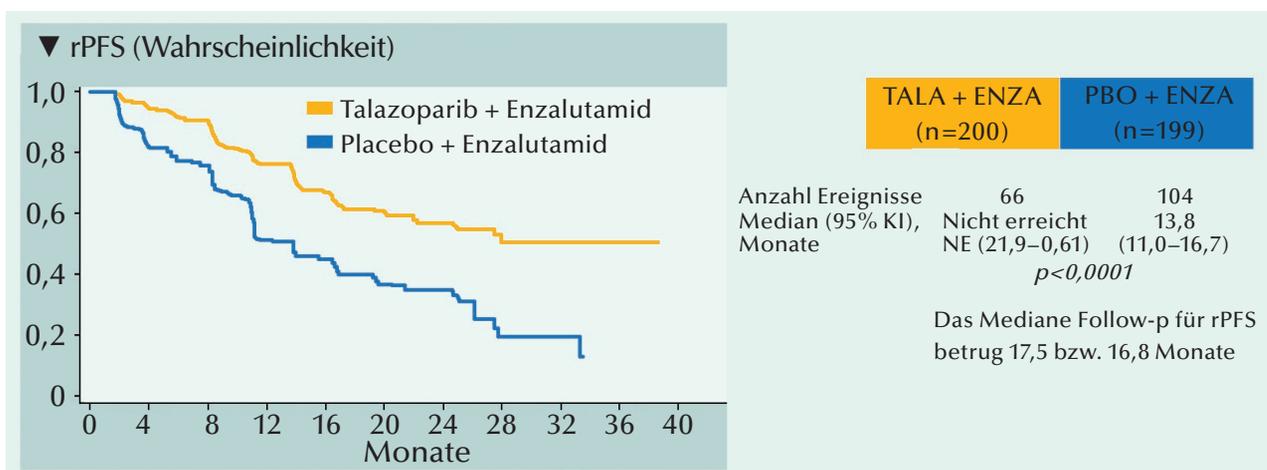


Abb. 7: Progressionsfreies Überleben (rPFS) bei HRR-defizienter Erkrankung unter Talazoparib plus Enzalutamid versus Placebo plus Enzalutamid (mod. nach Fizzazi et al., 2023).

redient geworden waren. Als primärer Endpunkt war die von einem verblindeten, unabhängigen Radiologie-Review bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) nach modifiziertem RECIST v1.1 gewählt worden (Abida et al., 2020).

Ein beträchtlicher Anteil Patienten erreichte mit der Rucaparib-Behandlung sowohl beim unabhängigen, zentralen Radiologie-Review als auch beim Prüfarzt ein bestätigtes radiographisches Ansprechen – 43,5% (27 von 62 Patienten) bzw. 50,8% (33 von 65 Patienten). Die ORR war bei Patienten mit einer Keimbahn- oder somatischen *BRCA*-Alteration wie auch bei Patienten mit einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Alteration vergleichbar. Die bestätigte PSA-Ansprechrate betrug 54,8% (63 von 115 Patienten). Patienten mit einer *BRCA2*-Alteration hatten eine höhere PSA-Ansprechrate als Patienten mit einer *BRCA1*-Alteration (Abida et al., 2020).

jfs ◀

Abida W, Patnaik A, Campbell D, et al. 2020. Rucaparib in men with metastatic castration-resistant prostate cancer harboring a *BRCA1* or *BRCA2* gene alteration. *J Clin Oncol* 38(32):3763–3772.

Agarwal N, Azad A, Carles J, et al. 2023. TALAPRO-2: Phase 3 study of talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) versus placebo (PBO) + ENZA as first-line (1L) treatment in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 41(6_suppl):LBA17–LBA17.

Armenia J, Wankowicz SAM, Liu D, et al. 2018. The long tail of oncogenic drivers in prostate cancer. *Nat Genet* 50:645–651.

Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, et al. 2005. Specific killing of *BRCA2*-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature* (2005) 434:913–917.

Bryant HE, Petermann E, Schultz N, et al. 2009. PARP is activated at stalled forks to mediate Mre11-dependent replication restart and recombination. *EMBO J* 28:2601–2615.

Chen A, 2011. PARP inhibitors: its role in treatment of cancer. *Chin J Cancer* 30:463–471.

Chi KN, Sandhu S, Smith MR, et al. 2023. Niraparib plus abiraterone acetate with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations: second interim analysis of the randomized phase III MAGNITUDE trial. *Ann Oncol* 34:772–782.

Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, et al. 2018. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 19:975–986.

Clarke NW, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, et al. 2022. Abiraterone and olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *NEJM Evid* 2022:1.

Clarke NM, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, et al. 2023. Final overall survival (OS) in PROpel: Abiraterone (abi) and olaparib (ola) versus abiraterone and placebo (pbo) as first-line (1L) therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 41(6_suppl.):LBA16–LBA16.

Dan R, Van Allen EM, Wu Y-M, et al. 2015. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 161:1215–1228.

de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. 2020. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 382:2091–102.

de Bono JS, Mehra N, Scagliotti GV, et al. 2021. Talazoparib monotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair alterations (TALAPRO-1): an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 22:1250–1264.

Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al. 2005. Targeting the DNA repair defect in *BRCA* mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 434:917–921.

Fizazi K, Azad A, Matsubara N, et al. 2023. TALAPRO-2: Phase 3 study of talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) versus placebo (PBO) + ENZA as first-line (1L) treatment for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) harboring homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *J Clin Oncol* 41(6_suppl):5004–5004.

Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. 2009. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from *BRCA* mutation carriers. *N Engl J Med* 361:123–134.

Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, et al. 2010. Germline *BRCA* mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 16:2115–2121.

Gui B, Gui F, Takaia T, et al. 2019. Selective targeting of PARP-2 inhibits androgen receptor signaling and prostate cancer growth through disruption of FOXA1 function. *PNAS* 116:14573–14582.

Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. 2020. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 383:2345–2357.

Kote-Jarai Z, Leongamornlert D, Saunders E, et al. 2014. *BRCA2* is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: implications for genetic testing in prostate cancer patients. *Br J Cancer* 105:1230–1234.

Kraus WL, 2015. PARPs and ADP-ribosylation: 50 years ... and counting. *Mol Cell* 58:902–910.

Leongamornlert D, Saunders E, Dadaev T, et al. 2014. Frequent germline deleterious mutations in DNA repair genes in familial prostate cancer cases are associated with advanced disease. *Br J Cancer* 110:1663–1672.

Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. 2015. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 373:1697–1708.

Mateo J, Porta N, Bianchini D, et al. 2020. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 21:162–174.

Mendes-Pereira AM, Martin SA, Brough R, et al. 2009. Synthetic lethal targeting of PTEN mutant cells with PARP inhibitors. *EMBO Mol Med* 1:315–322.

Patel AG, Sarkaria JN, Kaufmann SH. 2011. Nonhomologous end joining drives poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor lethality in homologous recombination-deficient cells. *PNAS* 108:3406–3411.

Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. 2016. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 375:443–453.

Rose M, Burgess JT, O'Byrne K, et al. 2020. PARP inhibitors: Clinical relevance, mechanisms of action and tumor resistance. *Front Cell Dev Biol* 8:564601.

Saad F, Armstrong AJ, Thiery-Vuillemin A, et al. 2022. PROpel: Phase III trial of olaparib (ola) and abiraterone (abi) versus placebo (pbo) and abi as first-line (1L) therapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 40(6_suppl):11–11.

Schiewer MJ, Goodwin JF, Han S, et al. 2012. Dual roles of PARP-1 promote cancer growth and progression. *Cancer Discov* 2:1134–1149.

Smith MR, Scher HI, Sandhu S, et al. 2022. Niraparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and DNA repair gene defects (GALAHAD): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 23:362–373.

Sourisseau T, Maniotis D, McCarthy A, et al. 2010. Aurora-A expressing tumour cells are deficient for homology-directed DNA double strand-break repair and sensitive to PARP inhibition. *EMBO Mol Med* 2:130–142.

Taylor AK, Kosoff D, Emamekhoo H, et al. 2023. PARP inhibitors in metastatic prostate cancer. *Front Oncol* 13:1159557.

Teyssonneau D, Margot H, Cabart M, et al. 2021. Prostate cancer and PARP inhibitors: progress and challenges. *J Hematol Oncol* 14:51.

Weston WJ, Oldreive CE, Skowronska A, et al. 2010. The PARP inhibitor olaparib induces significant killing of ATM-deficient lymphoid tumor cells in vitro and in vivo. *Blood* 116(22):4578–4587.

Effektive Korrektur von Anämie bei Männern mit Hypogonadismus durch Testosteronsubstitution

• Eine Testosterontherapie kann bei Männern mit Hypogonadismus eine Anämie rückgängig machen oder verhindern.

• Bei hypogonadalen Männern ohne Anämie war TRT mit einer signifikant geringeren Anämieinzidenz verbunden als Placebo.

In die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Parallelgruppenstudie TRAVERSE waren Männer im Alter von 45 bis 80 Jahren aufgenommen worden, die 2 morgendliche Nüchtern-Testosteronspiegel unter 3,0 ng/ml und 1 oder mehrere Anzeichen oder Symptome eines Hypogonadismus aufwiesen. Ferner lag eine vorbestehende kardiovaskuläre Krankheit (KVK) oder das erhöhte Risiko einer KVK vor. In der aktuellen Substudie wurde untersucht, inwieweit eine Anämie bei hypogonadalen Männern mittleren Alters oder darüber durch eine Testosteronsubstitutionstherapie (TRT) korrigiert, sowie ein Neuauftreten bei hypogonadalen Männern ohne Anämie verhindert werden kann.

In der TRAVERSE-Substudie zur Anämie bei Männern mit Hypogonadismus wurden 815 Teilnehmer im mittleren Alter von 64,8 Jahren mit Anämie zu Baseline und 4.379 im mittleren Alter von 63,0 Jahren ohne Anämie zu Baseline randomisiert im Verhältnis 1:1 mit Testosteron-Gel oder einem Placebo-Gel behandelt. Primäres Ziel war der

Anteil Männer mit Anämie (Hämoglobin <12,7 g/dl) deren Anämie während des Studienverlaufs korrigiert war. Sekundäre Endpunkte beinhalteten die Inzidenz von Anämie bei Männern die zu Baseline nicht anämisch waren.

Teilnehmer mit Anämie zu Baseline

Der Anteil der Teilnehmer, deren Anämie korrigiert wurde (Hämoglobin-Anstieg auf den Grenzwert für Anämie von 12,7 g/dl oder darüber), war in der TRT-Gruppe signifikant höher als in der Placebo-Gruppe (Abb. 1).

Der Anteil Männer, deren Hämoglobin unter der Behandlung um mehr als 1,0 g/dl zugenommen hatte, war in der TRT-Gruppe signifikant höher als in der Placebogruppe. Das Risiko

verhältnis des Hämoglobin-Anstiegs um mehr als 1,0 g/dl in der TRT- vs. Placebogruppe wurde anhand wiederholter Messungen und logistischer Regression eingeschätzt (Abb. 2).

Teilnehmer ohne Anämie zu Baseline

Von 4.379 Teilnehmern, die zu Baseline keine Anämie aufwiesen, entwickelte ein signifikant kleinerer Anteil mit Testosteron-Gel behandelte Männer als bei den Placebo-Empfängern neuerdings Anämie: Nach 6 Monaten (7,2% vs. 10,4%), nach 12 Monaten (7,1% vs. 9,0%), nach 24 Monaten (10,0% vs. 12,3%), nach 36 Monaten (10,0% vs. 12,9%) und nach 48 Monaten (9,0% vs. 10,2%). Der Anstieg des Hämoglobins war mit der TRT zu allen Zeitpunkten um etwa 0,3 g/dl größer als mit Placebo.

Mechanismen des Hämoglobin-Anstiegs

Testosteron führt wahrscheinlich über verschiedene Mechanismen zum Hämoglobin-Anstieg und zur Vermehrung der roten Blutkörperchen. Hierzu zählen die Stimulierung der Erythropoietin-Transkription, die Erhöhung der Verfügbarkeit von Eisen zur Erythropoese durch Supprimierung der Hepcidin-Transkription, Erhöhung der Anzahl allgemeiner myeloider Vorläufer und Optimierung des Überlebens roter Blutkörperchen. *Red. ◀*

Pencina KM, Travison TG, Artz AS, et al. 2023. Efficacy of testosterone replacement therapy in correcting anemia in men with hypogonadism. A randomized clinical trial. JAMA Netw Open 6(10):e2340030.

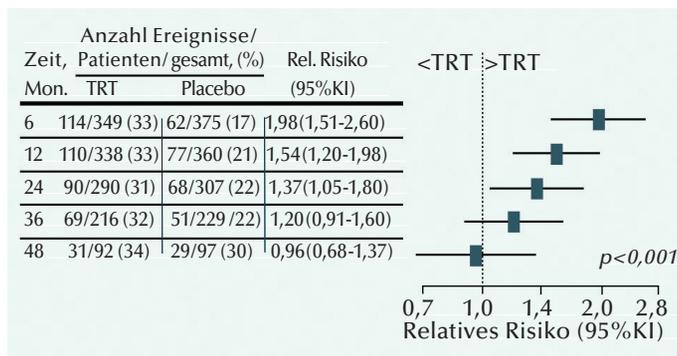


Abb. 1: Rückgang der Anämie bei Teilnehmern, die zu Studienbeginn anämisch waren. Häufigkeit und relative Risiken einer Anämiekorrektur in der TRT-Gruppe im Vergleich zu Placebo-Gruppe

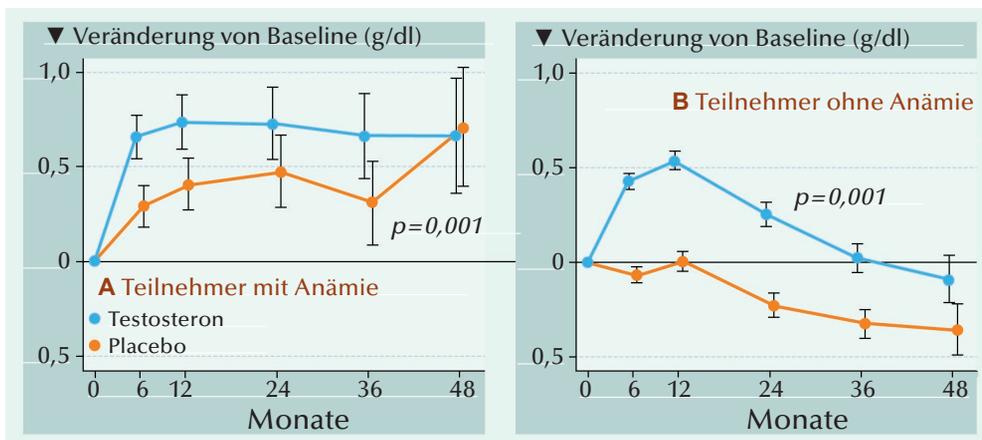


Abb. 2: Hämoglobinanstieg bei Teilnehmern, die zu Studienbeginn eine Anämie hatten. Häufigkeit und relatives Risiko des Hämoglobinanstiegs von mehr als 1,0 g/dl über Baseline in der TRT-Gruppe im Vergleich zu Placebogruppe.

Effekt einer Testosteronsubstitutionstherapie bei verringerter Sexualfunktion und hypogonadalen Symptomen

In der TRAVERSE-Studie wurde bei hypogonadalen Männern mittleren und höheren Alters der Effekt einer Testosteronausgleichstherapie (TRT) auf kardiovaskuläre Ereignisse bewertet. In der eingebetteten Sexual Function Study wurden Testosteron-Effekte auf die sexuelle Aktivität, hypogonadale Symptome, die Libido und die erektile Funktion bei Männern mit verringerter Libido untersucht.

Von insgesamt 5.204 Männern in der TRAVERSE-Studie (mit jeweils zwei Bestimmungen des Testosterons <300 ng/dl, hypogonadalen Symptomen und kardiovaskulärer Krankheit [KVK] oder erhöhtem KVK-Risiko) waren 1.161 Männer mit verringerter Libido bereit an der eingebetteten Sexual Function Studie teilzunehmen (587 erhielten randomisiert 1,62% Testosteron-Gel und 574 ein Placebo-Gel). Der primäre Endpunkt waren Veränderungen des sexuellen Aktivitätsscores.

Patientencharakteristika

Das mittlere Alter der Teilnehmer betrug 63,7 Jahre; 578 waren 65 Jahre oder älter. Der Score des Personality Diagnostic Fragebogens (PDQ-4) betrug 1,8, der zusammengesetzte Score des psychometrischen Einflusses (HIS-Q) 46,9 und der IIEF-Score für die erektile Funktion 12,9.

Primärer Endpunkt: Sexuelle Aktivität

Die Männer der TRT-Gruppe hatten nach 6, 12 und 24 Monaten einen signifikant höheren Anstieg ihrer durchschnittlichen täglichen sexuellen Aktivität als Männer in der Placebogruppe (Unterschied 0,49, 0,47 bzw. 0,48; $p=0,011$; Abb.).

Sekundäre Endpunkte

Bei den Teilnehmern der TRT-Gruppe besserten sich die hypogonadalen Symptome zu allen Zeitpunkten deutlicher als bei den Männern der Placebogruppe. Das zeigte sich an einer signifikant stärkeren Abnahme des zusammengesetzten HIS-Q-Scores (der bezifferte Zwischengruppen-Unterschied nach 6, 12 und 24 Monaten betrug -2,3 -2,5 bzw. -2,7, Omnibus-Test $p=0,001$).

Die Verbesserung der anhand der HIS-Q Sexualfunktion-Domäne ermittelten Sexualsymptome war in der TRT-Gruppe signifikant größer als in

der Placebogruppe (Unterschied nach 6, 12 und 24 Monaten -2,7, -4,0 bzw. -3,4; $p=0,019$). Das mit der Libido-Subdomäne des HIS-Q bewertete Sexualverhalten verbesserte sich in der TRT-Gruppe signifikant ausgeprägter als in der Placebogruppe (kalkulierter Zwischengruppen-Unterschied: -3,9 nach 6 Monaten; -3,3 nach 12 Monaten bzw. -3,4 nach 24 Monaten, Omnibus-Test $p=0,001$).

Bei einem Nachverfolgungstermin schätzten die Teilnehmer der TRT-Gruppe ihre Libido stärker verbessert ein als die Placebo-behandelten Männer (Unterschied -0,4 und -0,3 nach 12 bzw. 24 Monaten, Omnibus-Test $p<0,001$).

Anhand der mit dem IIEF-5-Fragebogen ermittelten Veränderungen der erektilen Funktion, unterschieden sich die TRT- und die Placebogruppe nicht wesentlich. Eine Post-hoc-Analyse ergab bei der erektilen Funktion keinerlei Unterschiede in der durchschnittlichen Veränderung zwischen den mit Testosteron-behandelten Männern mit einem mittleren Testosteronspiegel unter der Behandlung von ≥ 450 versus <450 ng/dl.

Unter der gesamten randomisierten TRAVERSE-Population, besserten sich auch die hypogonadalen Symptome bei den mit Testosteron behandelten Männern stärker als bei den mit Placebo behandelten Männern (ermittelter Unterschied im zusammengesetzten HIS-Q-Score zwischen den Gruppen: -1,6, -1,7 und -1,5 nach 5, 12 bzw. 24 Monaten; Omnibus-Test $p<0,001$). Red. ◀

- Bei Männern mittleren und höheren Alters mit Hypogonadismus und geringem sexuellen Verlangen verbesserte eine Testosteronbehandlung die allgemeine sexuelle Aktivität, das sexuelle Verlangen aber nicht die erektile Funktion.

- Auch die hypogonadalen Symptome besserten sich unter der Testosteronbehandlung stärker als mit Placebo.

- Der Behandlungseffekt hielt auch nach 2 Jahren an.

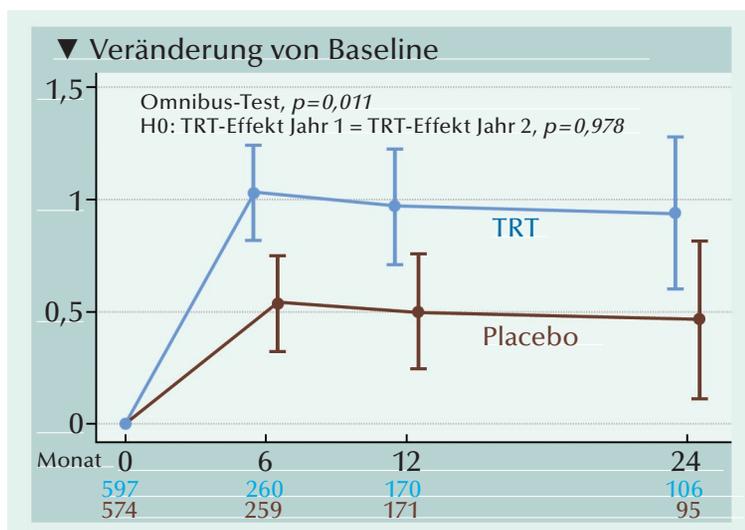


Abb.: Veränderung der gesamten sexuellen Aktivität (PDQ-4-Score) gegenüber von Baseline. Dargestellt ist der p-Wert des Omnibus-Tests aus einem Test der Nullhypothese ohne Unterschied zwischen der TRT- und der Placebogruppe über alle Zeitpunkte.

Pencina KM, Travison TG, Cunningham GR, et al. 2023. Effect of Testosterone Replacement Therapy on Sexual Function and Hypogonadal Symptoms in Men with Hypogonadism. J Clin Endocrinol Metabol <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad484>

Ist das Cortikosteroid Cortisol ein endogener Mediator der Erektile Dysfunktion (ED)?

Stefan Ückert¹, Armin J. Becker², Andreas Bannowsky³ und Markus A. Kuczyk¹

¹Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Zentrum Chirurgie, Klinik für Urologie & Urologische Onkologie, Hannover; ²Ludwig-Maximilians-Universität (LMU), Medizinische Fakultät, Klinikum Grosshadern, Klinik & Poliklinik für Urologie, München; ³Schön Kliniken GmbH, Standort Rendsburg, Klinik für Urologie, Rendsburg

Allgemeines

Neben den klassischen Transmittern des adrenergen und cholinergen Systems (Adrenalin, Noradrenalin, Acetylcholin) sind auch zahlreiche nicht-adrenerge/nicht-cholinerge (NANC) Signalmoleküle (Stickstoffmonoxid, Dihydrogensulfid, endogene vasoaktive Peptide) sowie Hormone und hormon-ähnliche Substanzen an der Kontrolle der Sexualfunktion des erwachsenen Mannes (einschließlich der penilen Erektion) beteiligt [1,2,3]. Zahlreiche experimentelle und klinische Arbeiten haben Hinweise auf eine Rolle des adrenalen Glukocortikoids Cortisol (Hydrocortison) im Regelkreis der Erregungs-, Kohabitations- und Orgasmus-/Ejakulationsfunktion gegeben. Die Freisetzung von Cortisol erfordert zunächst die Sezernierung des Corticotropin Releasing Hormons (CRH) im Hypothalamus und die dadurch stimulierte hypophysäre Produktion des Adrenocortikotropen Hormons (ACTH). ACTH bindet in der Rindenschicht der Nebenniere an spezifische Rezeptoren, was schließlich zur Sezernierung von Cortisol führt (Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren Achse). Dieser Regelkreis wird u.a. durch eine negative Rückkopplung, eine sogenannte Endprodukthemmung, reguliert (Hemmung der Freisetzung von CRH durch die Produkte der Nebennierenrinde), auch die Existenz extrahypophysärer Regulationsmechanismen sind postuliert worden [4,5,6]. Die Daten zur Wirkung von Cortisol auf die Erregungs- und Erektionsfunktion sind teilweise diskrepant, in der verfügbaren Literatur sind sowohl stimulierende als auch inhibitorische Effekte beschrieben [7-11]. In vitro konnten keine Effekte physiologischer Konzentrationen des Cortisolderivats Prednisolon auf isoliertes peniles erektils Gewebe (Corpus cavernosum penis) bei basaler Spannung gezeigt werden [12].

Das Ziel unserer Studie war es, in einem Kollektiv gesunder Männer und einer Gruppe von Patienten mit Erektile Dysfunktion (ED) die Serumkonzentrationen von Cortisol im systemischen und cavernösen Blut während verschiedener Phasen der sexuellen Erregung, definiert durch verschiedene Funktionszustände des Penis (Flakzidität, Tumescenz/rigide Erektion, Detumescenz), zu messen.

Das Ziel unserer Studie war es, in einem Kollektiv gesunder Männer und einer Gruppe von Patienten mit Erektile Dysfunktion (ED) die Serumkonzentrationen von Cortisol im systemischen und cavernösen Blut während verschiedener Phasen der sexuellen Erregung, definiert durch verschiedene Funktionszustände des Penis (Flakzidität, Tumescenz/rigide Erektion, Detumescenz), zu messen.

Methoden

Vierundfünfzig (54) gesunden Männern (Durchschnittsalter 26 Jahre) und 40 Patienten mit einer klinisch verifizierten ED (Durchschnittsalter 52 Jahre) wurde während der penilen Stadien Flakzidität, Tumescenz, Rigidität (wurde nur von den gesunden Probanden erreicht) und Detumescenz Vollblut aus einer Cubitalvene (CV) und dem Corpus cavernosum penis (CC) entnommen. Tumescenz/Rigidität wurden durch audiovisuelle und taktile Stimulation induziert. Nach der Separation der Serumfraktionen wurden diese bis zur Messung temperaturstabil bei -80°C gelagert. Die Messung der Cortisol Serumkonzentrationen (in µg/dl) erfolgte mit radioimmunchemischen Methoden (DSL 2100 ACTIVE Cortisol RIA, Diagnostic Systems Laboratories, Webster, TX, USA).

Ergebnisse

Im Kollektiv der gesunden Probanden sanken die Cortisolkonzentrationen in der systemischen Zirkulation und im CC mit dem Beginn der sexuellen Stimula-

tion und der Einleitung der penilen Tumescenz und Rigidität signifikant (CV: 15 ± 6 auf $13 \pm 5,7$, CC: $16 \pm 5,8$ auf 13 ± 6), diese Reduktion setzte sich im CC in der Phase der Detumescenz, nach der Terminierung der sexuellen Stimulation, fort ($12,3 \pm 5,3$). In keinem Stadium der sexuellen Erregung wurden signifikante Unterschiede zwischen der mittleren Cortisol-Serumkonzentration in der systemischen Zirkulation und im Blut des cavernösen Kompartiments festgestellt (Abb. 1). Im Kollektiv der ED-Patienten waren die mittleren Cortisolkonzentrationen im systemischen und cavernösen Blut geringer, es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Werten in der systemischen Zirkulation und dem Blut des cavernösen Kompartiments registriert. Im Gegensatz zum Normalkollektiv zeigten die Cortisol-Serumprofile in der Gruppe der Patienten über die verschiedenen Phasen der sexuellen Erregung keine markante Dynamik (CV: $9,2 \pm 3,4$ auf $10 \pm 5,5$, CC: $9,3 \pm 3,8$ auf $9,0 \pm 4,0$) (Abb. 2).

Diskussion

Noch immer sind Details der (agonistischen oder antagonistischen) physiologischen Wirkungen einiger endogener Substanzen, die als Effektoren der Sexualfunktion des erwachsenen Mannes beschrieben sind, nicht bekannt. Die Sexualfunktion steht auch unter dem Einfluss verschiedener Hormone und der Änderung ihrer Produktion während des Alterungsprozesses. Bereits seit vielen Jahren wird in diesem Zusammenhang über eine Relevanz des adrenalen Glukocortikoids Cortisol spekuliert. Unsere Studie sollte zum besseren Verständnis der Bedeutung von Cortisol im System der Kontrolle der Erregungs- und Erekti-

onsfunktion beitragen. Die Verläufe der Cortisol-Serumkonzentrationen im cavernösen Blut der gesunden Männer und der ED-Patienten über die verschiedenen

Phasen der sexuellen Erregung zeigten keine wesentlichen Differenzen zu den in der systemischen Zirkulation registrierten Werten. Das ist ein Indiz dafür,

das im CC kein lokaler Cortisol-Stoffwechsel existiert, der die Synthese und/oder Degradierung im Endorgan Penis reguliert, auch eine intracavernöse Bindung oder Freisetzung des Glukocortikoids an/von spezifische(n) Rezeptoren kann wahrscheinlich ausgeschlossen werden. Die Verminderung der systemischen und cavernösen Cortisol-Serumkonzentrationen in der Gruppe der gesunden Männer mit dem Beginn der sexuellen Erregung und der Einleitung der penilen Erektion impliziert eine inhibitorische Wirkung des Glukocortikoids im System der Sexualfunktion. Die Verminderung der zirkulierenden Cortisolkonzentration kann mit einer Hemmung der supraparenalen Freisetzung des Hormons erklärt werden, die eine Voraussetzung für die Entstehung einer Erektion als adäquate physiologische Reaktion auf visuelle/taktile sexuelle Stimulation sein könnte. Das Fehlen einer dynamischen Änderung der Cortisol-Serumspiegel unter sexueller Stimulation in der systemischen Zirkulation der ED Patienten könnte eine Ursache für die beeinträchtigte Erektionsfähigkeit sein und auf eine insuffiziente Hemmung

der adrenalen Sezernierung von Cortisol hinweisen, die die subjektive Perception einer latenten Stresssituation im Kontext sexueller Aktivität fördern könnte [13,14]. Eine Dysregulation der Sekretion oder Degradierung von Cortisol könnte somit ein (additiver) Faktor in der Pathogenese der (organogenen) ED sein. ◀

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Stefan Ückert, Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Zentrum Chirurgie, Klinik für Urologie & Urologische Onkologie, Tel.: 0511 5 32 34 37, Email: streetgang@gmx.de

Literatur:

- [1] Andersson KE. 2001. Pharmacology of penile erection. *Pharmacol Rev* 53: 417 - 450
- [2] Kandeel FR, Koussa VK, Swerdloff RS. 2001. Male sexual function and its disorders: physiology, pathophysiology, clinical investigation, and treatment. *Endocrine Rev* 22: 342 - 388
- [3] Andersson KE. 2003. Erectile physiological and pathophysiological pathways involved in erectile dysfunction. *J Urol* 170: S6 - S14
- [4] Krieger DT. 1979. Plasma ACTH and Corticosteroids. In: *Endocrinology*. Edited by AP Winegard. Grune and Stratton Publishing Company, New York (USA), pp 1139 - 1156
- [5] Parker LN, Odell WD. 1980. Control of adrenal androgen secretion. *Endocrine Rev* 1: 392 - 410
- [6] Fehm HL, Steiner K, Klein E, Voigt KH. 1984. Evidence for ACTH-unrelated mechanisms in the regulation of cortisol secretion in man. *Wien Klin Wochenschr* 62: 19 - 24
- [7] Isidori A, di Luigi L, Conte D. 1984. ACTH 1-17 and sexual behaviour. *Ric Clin Lab* 14: 247 - 251
- [8] Carani C, Bancroft J, del Rio G, et al. 1990. The endocrine effects of visual erotic stimuli in normal men. *Psychoneuroendocrinology* 15: 207 - 216
- [9] Borg KE, Esbeshade KL, Johnson BH. 1991. Cortisol, growth hormone and testosterone concentrations during mating behaviour in bulls and boars. *J Anim Sci* 69: 230 - 240
- [10] Meston CM, Penny F, Frohlich MA. 2000. The neurobiology of sexual function. *Arch Gen Psychiatry* 57: 1012 - 1030.
- [11] Derouet H, Lehmann J, Stamm B, et al. 2000. Age dependent secretion of LH and ACTH in healthy men and patients with erectile dysfunction. *Eur Urol* 41: 144 - 154, 2002
- [12] Ückert S, Fuhlenriede MH, Becker AJ, et al. 2003. Is there an inhibitory role of cortisol in the mechanism of male sexual arousal and penile erection? *Urol Res* 31: 402 - 406
- [13] Rowland DL, Heiman JR, Gladue BA, et al. 1987. Endocrine, psychological and genital response to sexual arousal in men. *Psychoneuroendocrinology* 12: 149 - 158
- [14] Granata A, Bancroft J, del Rio G. 1995. Stress and the erectile response to intracavernosal prostaglandin E1 in men with erectile dysfunction. *Psychosom Med* 57: 336 - 344.

Diese Arbeit wurde im wissenschaftlichen Programm des 75. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) e.V., Leipzig, 20.09. bis 23.09.2023, präsentiert.

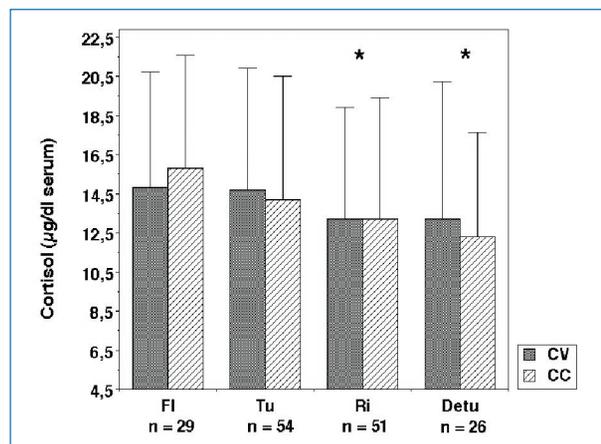


Abb. 1: Serumprofile des adrenalen Glukocortikoids Cortisol (Hydrocortison) über verschiedene Phasen der sexuellen Erregung, charakterisiert durch die penilen Funktionszustände Flakzidität (FI), Tumescenz (Tu), Rigidität (Ri) und Detumescenz (Detu), in der systemischen Zirkulation (CV, Cubitalvene) und dem Blut des Corpus cavernosum penis (CC) gesunder männlicher Probanden. Dargestellt sind die Mittelwerte in µg Cortisol/dl Serum ± Standardabweichung vom Mittelwert. n = Anzahl der synchronen Blutentnahmen aus der CV und dem CC im jeweiligen penilen Stadium (Stadium der sexuellen Erregung). * = Cortisolkonzentration ist signifikant unterschiedlich von der im Stadium der Flakzidität gemessenen).

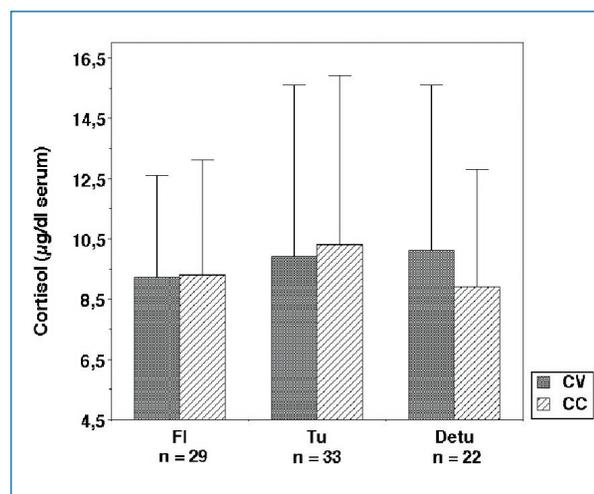


Abb. 2: Serumprofile des adrenalen Glukocortikoids Cortisol (Hydrocortison) über verschiedene penile Funktionszustände (FI = Flakzidität, Tu = Tumescenz, Detu = Detumescenz) in der systemischen Zirkulation (CV) und dem Blut des Corpus cavernosum penis (CC) einer Gruppe von Patienten mit Erektile Dysfunktion (ED). Dargestellt sind die Mittelwerte in µg Cortisol/dl Serum ± Standardabweichung. n = Anzahl der synchronen Blutentnahmen aus der CV und dem CC im jeweiligen penilen Stadium.

ESMO 2023

Urologische Tumoren: Hochwertige Studienergebnisse beim Europäischen Krebskongress

Ein hochkarätiger Jahreskongress der European Society for Medical Oncology (ESMO) konnte in diesem Jahr mit 15 Studien in drei Präsidentensitzungen viele Praxis-verändernde Ergebnisse präsentieren. Darunter auch Studien aus dem Bereich der urologischen Tumoren. In Proffered Paper und Mini Oral Sitzungen zur Uro-Onkologie wurde allerdings einmal mehr klar, dass die Wissenschaft nicht für alle Patientengruppierungen große Fortschritte erzielen kann. So sind auch immer wieder negative Studien oder zumindest nur kleine Erfolge zu verzeichnen.

Urothelkarzinom Gesamtüberlebensvorteil mit Immuntherapie plus Chemotherapie

Die Cisplatin-basierte Chemotherapie ist der Erstlinienstandard beim nicht resektablen oder metastasierten Urothelkarzinom. Bisher konnte mit keiner additiven Substanz eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht werden.

In der randomisierten Phase-III-Studie CheckMate 901 wurde Nivolumab in Kombination mit einer Chemotherapie gegen die alleinige Chemotherapie geprüft. Insgesamt 608 Cisplatin-geeignete Patienten mit nicht behandeltem, nicht resektablem oder metastasiertem Urothelkarzinom erhielten im experimentellen Arm Nivolumab (360 mg, d1, q3w) plus Gemcitabin und Cisplatin für bis zu 6 Zyklen, gefolgt von einer Nivolumab-Monotherapie (480 mg, q4w) über die Dauer von maximal 24 Monaten oder im Kontrollarm Gemcitabin plus Cisplatin, q3w, für bis zu 6 Zyklen. Primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS). Die finalen Ergebnisse wurden beim ESMO mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33,6 Monaten präsentiert [1].

Die eingeschlossenen Patienten waren median 65 Jahre alt und 21% wiesen Lebermetastasen auf. Eine PD-L1-Expression des Tumors $\geq 1\%$ wurde bei 36-37% der Patienten nachgewiesen. Im Median wurde die Studienmedikation über 7,4 Monate (Spanne: 0-47,9) im experimentellen und 3,7 Monate (0-14,3) im Kontrollarm gegeben. 74% versus 55% der Patienten komplettierten 6 Therapiezyklen gemäß Protokoll.

Mit der zusätzlichen Gabe von Nivolumab wurde das mediane OS von 18,9 auf 21,7 Monate signifikant verlängert (HR=0,78; 95% KI 0,63-0,96; $p=0,017$) (Abb. 1). Die OS-Rate betrug nach 12

Monaten 70,2% versus 62,7% und nach 24 Monaten 46,9% versus 40,7%. Das mediane PFS war in beiden Studienarmen vergleichbar (7,9 vs. 7,6 Monate). Nach 12 und 24 Monaten zeigte sich aber die klare Separierung der Kaplan-Meier-Kurven mit PFS-Raten von 34,2% versus 21,8% bzw. 23,5% versus 9,6% (HR=0,72; 95% KI 0,59-0,88; $p=0,0012$). Die Ansprechrate lag bei 57,6% mit Nivolumab versus 43,1% ohne Nivolumab und die Rate an Komplettremissionen bei 21,7% versus 11,8%. Die Dauer des Ansprechens war länger unter der Nivolumab-haltigen Therapie und erreichte bei kompletter Remission einen Median von 37,1 Monaten (vs. 13,2 Monate im Kontrollarm). Die mit dem EORTC QLQ-C30 erhobene Lebensqualität war mit der zusätzlichen Nivolumab-Gabe erhalten geblieben. Es wurde zwischen den Therapiearmen kein Unterschied festgestellt.

Fazit: Nivolumab plus Gemcitabin und Cisplatin ist die erste Kombination von Immun-Checkpoint-Inhibitor plus Chemotherapie, die als Erstlinien-therapie das Gesamtüberleben bei Patienten mit nicht resektablem oder metastasiertem Urothelkarzinom verlängern konnte.

Erdafitinib in der Behandlung des metastasierten Urothelkarzinoms

Nach einer Platin-basierten Chemotherapie sind die Optionen für die weitere Behandlung des metastasierten Urothelkarzinoms begrenzt. Unter den Möglichkeiten für PD-(L)1-naive Patienten sind u.a. der PD-1-Inhibitor Pembrolizumab oder, bislang zumindest in den USA, der pan-Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezep-

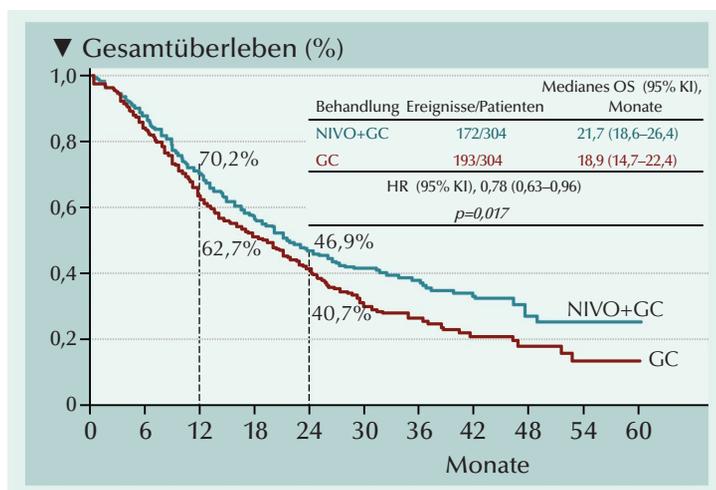


Abb. 1: Gesamtüberleben (OS) unter Therapie mit Nivolumab mit oder ohne Chemotherapie (Gemcitabin plus Cisplatin) (mod. nach [1]).

tor (FGFR)-Inhibitor Erdafitinib eine Option. Nach PD-(L)1-gerichteter Therapie kann eine Chemotherapie indiziert sein. Voraussetzung für den Einsatz von Erdafitinib ist eine FGFR-Alteration, die bei etwa 20% der Patienten mit metastasiertem Blasenkarzinom vorliegt. In der Phase-III-Studie THOR wurden 2 Patientenkohorten mit metastasiertem Urothelkarzinom, FGFR-Alteration und unterschiedlicher Erstlinientherapie mit Erdafitinib behandelt. In Kohorte 1 wurde Erdafitinib versus Chemotherapie nach ≥ 1 vorangegangenen Therapien, inklusive Anti-PD-(L)1-Antikörper, untersucht [2]. 266 Patienten in einem medianen Alter von 67 Jahren erhielten Erdafitinib versus im Kontrollarm Docetaxel oder Vinflunin. Der primäre Studienendpunkt wurde erreicht, das mediane OS wurde unter der FGFR-Inhibition im Vergleich zum Kontrollarm von 7,8 auf 12,1 Monate signifikant verlängert (HR=0,64; 95% KI 0,47-0,88; $p=0,005$) [2]. Die beim ESMO präsentierte Subgruppenanalyse bestätigte einen OS-Vorteil im Erdafitinib-Arm für nahezu alle Subgruppen [3]. Auch für das PFS (median 6 vs. 3 Monate) und die Ansprechrate (46% versus 12%) wurden im Vergleich zur Chemotherapie mit Erdafitinib bessere Ergebnisse erzielt.

In Kohorte 2 der THOR-Studie wurde Erdafitinib versus Pembrolizumab bei Patienten geprüft, die unter einer Erstlinientherapie ohne PD-(L)1-Inhibitor progredient waren [4]. Im Erdafitinib-Arm waren 175 und im Pembrolizumab-Arm 176 Patienten in einem medianen Alter von 67-68 Jahren eingeschlossen. Visceralmetastasen wurden zu Therapiebeginn bei 67,4% versus 75,6% der Patienten im Erdafitinib- bzw. Pembrolizumab-Arm identifiziert. 90,3 versus 91,0% hatten eine PD-L1-Expression CPS <10 und 50,0% versus 52,6% einen CPS <1 .

Für die Kohorte 2 erreichte die THOR-Studie ihren primären End-

punkt nicht. Mit einem medianen OS von 10,0 versus 11,1 Monaten und einer Hazard Ratio von 1,18 (95% KI 0,9-1,5; $p=0,18$) lag kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor. In den Subgruppenanalysen zeigte sich kein Hinweis auf eine Patientengruppe, die besser von einer der beiden Therapien profitiert. Das PFS war bezüglich des Medians im Erdafitinib-Arm gegenüber Pembrolizumab verlängert (4,4 vs. 2,7 Monate), allerdings kam es, wie auch bei den OS-Kurven gesehen, zum Kreuzen der Kaplan-Meier-Kurven nach etwa 9 Therapiemonaten (HR=0,88; 95% KI 0,70-1,10; $p=0,26$). Ein Ansprechen wurde bei 40 versus 21,6% der Patienten beobachtet ($p<0,0001$), die mediane Dauer des Ansprechens betrug 4,3 Monate für Erdafitinib versus 14,4 Monate für Pembrolizumab. Therapie-assoziierte Nebenwirkungen Grad 3-4 traten bei 43,4% der Patienten im Erdafitinib- und bei 12,1% im Pembrolizumab-Arm auf. 15% der Patienten brachen die Therapie mit Erdafitinib und 4,6% mit Pembrolizumab aufgrund Therapie-assoziiierter Nebenwirkungen ab.

Fazit: Erdafitinib in der zweiten Therapielinie verlängert das Überleben bei Anti-PD-(L)1-vorbehandelten Patienten gegenüber Chemotherapie. Bei Anti-PD-(L)1-naiven Patienten ist Pembrolizumab auch bei vorliegender FGFR-Alteration vergleichbar aktiv wie bei Patienten ohne diese Alterationen.

Prostatakarzinom Adjuvante Bestrahlung ohne klinisch relevanten Mehrwert für Patienten

Um die beste Zeit für eine Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie zu finden, wurde in der RADICALS-RT-Studie die Wirksamkeit und Sicherheit einer adjuvanten

versus einer Salvage-Radiotherapie randomisiert untersucht. Beim ESMO wurden die finalen Ergebnisse präsentiert [5]. Eingeschlossen waren 1.396 Patienten mit einem PSA-Wert $\leq 0,2$ ng/ml nach radikaler Prostatektomie und einem Risikofaktor ≥ 1 , definiert als Tumorstadium pT3/4, Gleason-Score 7-10, positive Resektionsränder oder ein PSA-Wert ≥ 10 vor Operation. Die Patienten wurden innerhalb von 22 Wochen nach Prostatektomie in die Studienarme randomisiert und entweder adjuvant oder nach PSA-Progress, definiert als PSA-Wert $\geq 0,1$ ng/ml oder Anstieg in 3 konsekutiven Kontrollen, bestrahlt. Der primäre Endpunkt war die Freiheit von Fernmetastasen (FFDM, freedom from distant metastases).

Das mediane Alter der Patienten lag bei 65 Jahren und 37% wiesen einen CAPRA (Cancer of the Prostate Risk Assessment)-Score von ≥ 6 auf. 93% der in die adjuvante Gruppe randomisierten Patienten begann die Strahlentherapie innerhalb von 5 Monaten nach Prostatektomie und 39% der Salvage-Gruppe erhielten eine Bestrahlung. 24% versus 27% der Patienten wurden mit einer Hormontherapie parallel zur Radiatio behandelt. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8 Jahren waren 80 Ereignisse eingetreten, die FFDM-Rate betrug 93% unter adjuvanter versus 90% unter Salvage-Radiatio (HR=0,68; 95% KI 0,43-1,07; $p=0,095$). Die OS-Rate nach 10 Jahren betrug 88% versus 87% (HR=0,98; 95% KI 0,67-1,44; $p=0,92$). Eine Inkontinenz (urinal oder fäkal) nach einem Jahr wurde signifikant häufiger von Patienten mit versus ohne adjuvante Bestrahlung berichtet.

Fazit: Finale Ergebnisse der RADICALS-RT-Studie zeigen keine Hinweise auf einen relevanten Nutzen der adjuvanten Bestrahlung nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit PSA-Wert $\leq 0,2$ ng/ml und Risikofaktor ≥ 1 . Stattdessen erhöh-

te die Radiatio das Risiko für Inkontinenz.

Radioligandentherapie bei metastasierter kastrations-resistenter Erkrankung

Die zielgerichtete Radioligandentherapie mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ist nach Androgenrezeptor (AR)-Inhibition eine Alternative zum Wechsel auf einen anderen AR-Inhibitor. Dies zeigt die Studie PSMAfore mit Erreichen ihres primären sowie wichtigen sekundären Endpunkten [6].

In der offenen Phase-III-Studie PSMAfore erhielten Taxan-naive Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) 6 Zyklen ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (q1w) oder Abirateron bzw. Enzalutamid, entsprechend der vorangegangenen Therapie. Randomisiert wurden 468 Patienten, die laut Einschlusskriterien ≥1 PSMA-positive Läsionen aufwiesen und nach einer vorangegangenen Behandlung mit einem AR-Inhibitor der zweiten Generation progredient waren. Voraussetzung für den Studieneinschluss war außerdem, dass die Patienten Kandidaten für einen AR-Inhibitor-Wechsel, aber keine Kandidaten für eine PARP-Inhibitor-Therapie waren.

Eine (neo)adjuvante Chemotherapie >12 Monate vor Studieneinschluss war erlaubt.

Die Patienten waren median 71-72 Jahre alt und hatten in den Studienarmen zu 50,9% bzw. 55,6% eine Behandlung mit Abirateron und zu 40,2% bzw. 35,9% mit Enzalutamid erhalten. Zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse, die beim ESMO 2023 präsentiert wurde, wiesen 21,8% der Patienten im ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-Arm versus 62,4% der Patienten im Kontrollarm einen radiologischen Progress auf. 84,2% der im Kontrollarm progredienten Patienten wechselten zur Therapie mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617.

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt mit einer Risikoreduktion für einen radiologischen Progress um 57% (HR=0,43; 95% KI 0,33-0,54; p<0,0001) (Abb. 2). Im Median zeigten Patienten im ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-Arm ein radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS) von 12,02 Monaten versus 5,59 Monaten im Kontrollarm. Ein Ansprechen wurde bei 50,7% versus 14,9% der Patienten beobachtet, mit einer medianen Dauer von 13,63 versus 10,05 Monaten. 21,1% versus 2,7% der Patienten erreichten ein komplettes Ansprechen. Eine bestätigte Tumorschrumpfung um ≥50% zeigten 57,6% versus 20,4% der Patienten. Auch die Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (HR=0,35; 95% KI 0,22-0,57) und bis zur Verschlechterung der Schmerzen (BPI-SF: HR=0,69; 95% KI 0,56-0,85; FACT-P: HR=0,59; 95% KI 0,47-0,72) war unter ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 gegenüber einem AR-Inhibitor-Wechsel verlängert.

Die zweite Zwischenanalyse bezüglich des OS zeigte für die Cross-over-adjustierte Auswertung einen Trend mit Vorteil

für ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (HR=0,80; 95% KI 0,48-1,33), aber keinen Unterschied in der Auswertung der ITT-Population (HR=1,16; 95% KI 0,83-1,64). Es wurden im ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-Arm weniger häufig Nebenwirkungen Grad 3-4 (33,9 vs. 43,1%) und klinisch relevante Nebenwirkungen (20,3 vs. 28,0%) berichtet. Eine Dosisanpassung aufgrund von Nebenwirkungen wurde für 3,5% versus 15,1% der Patienten beschrieben. Es brachen 5,7% versus 5,2% der Patienten die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Fazit: Die PSMAfore-Studie erreichte ihren primären Endpunkt. Nach Progress unter einem AR-Inhibitor wurde bei Taxan-naiven mCRPC-Patienten ein verlängertes rPFS unter Therapie mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 im Vergleich zum Wechsel auf einen anderen AR-Inhibitor beobachtet. Das Nebenwirkungsprofil war vorteilhafter unter der Radioligandentherapie.

Quelle: Jahreskongress der European Society for Medical Oncology (ESMO), 20.-24. Oktober 2023, Madrid

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerbürg

Referenzen

1. Van der Heijden MS et al. Nivolumab plus gemcitabine-cisplatin versus gemcitabine-cisplatin alone for previously untreated unresectable or metastatic urothelial carcinoma: Results from the phase III CheckMate 901 trial. ESMO 2023, Abstr. #LBA7
2. Loriot Y et al. Phase 3 THOR study: results of erdafitinib versus chemotherapy in patients with advanced or metastatic urothelial cancer with select fibroblast growth factor receptor alterations. J Clin Oncol 2023; 41(suppl 17): Abstr. #LBA4619
3. Loriot Y et al. Erdafitinib vs chemotherapy in patients with advanced or metastatic urothelial cancer with select FGFR alterations: subgroups from the phase III THOR study. ESMO 2023, Abstr. #2362MO
4. Siefker-Radtke AO et al. Phase 3 THOR study: results of erdafitinib versus pembrolizumab in pretreated patients with advanced or metastatic urothelial cancer with select fibroblast growth factor receptor alterations. ESMO 2023, Abstr. #2359O
5. Parker C et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy: final results of RADI-CALS RT randomised controlled trial. ESMO 2023, Abstr. #1764O
6. Sartor O et al. Phase III trial of [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 in taxane-naive patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore). ESMO 2023, Abstr. #LBA13

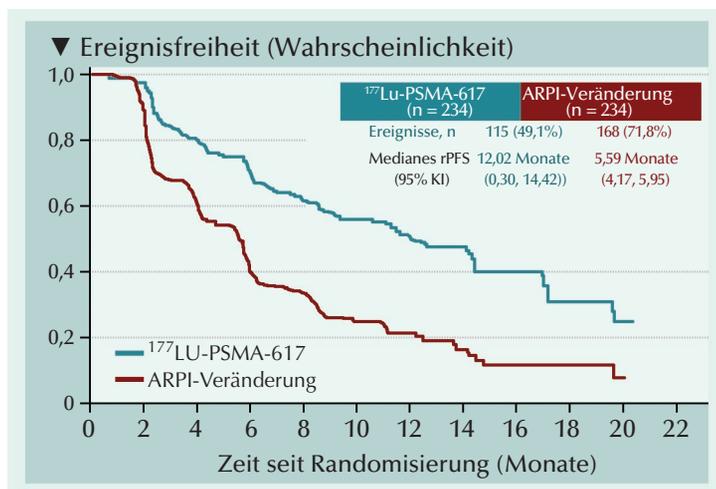


Abb. 2: Radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS) mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 versus AR-Inhibitor-Wechsel nach AR-Inhibitor-Vortherapie (mod. nach [5]).

Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom Multizentrische Real-World-Daten zur Erstlinienbehandlung mit Lenvatinib plus Pembrolizumab

Basierend auf den Ergebnissen der Phase-III-Studie CLEAR hatte die Kombination Lenvatinib plus Pembrolizumab im November 2021 die Zulassung als Erstlinienbehandlung für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der EU erhalten. Studien unter Alltagsbedingungen, in denen es kaum Einschränkungen bei Auswahl der Teilnehmer gibt, werden selten durchgeführt. Die aktuell auf dem EMUC 2023 (European Multidisciplinary Congress on Urological Cancers) präsentierten Real-World-Daten aus der klinischen Praxis, überprüften die Sicherheit und Effektivität von Lenvatinib plus Pembrolizumab bei Patienten, die die strengen Einschlusskriterien der CLEAR-Studie nicht erfüllten.

In die retrospektive Analyse mit dem Cutoff September 2023 gingen Daten von 134 Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom ein, die an 18 akademischen Zentren in Deutschland und Österreich als Erstlinienbehandlung Lenvatinib 20 mg oral (OD) plus Pembrolizumab 200 mg oder 400 mg i.v. alle 3 oder 6 Wochen erhalten hatten. Das objektive Ansprechen wurde vom jeweils behandelnden Arzt bewertet. Die Toxizitäten wurden nach CTCAE v5.0. bestimmt. Primäre Endpunkte waren die Sicherheit und die Effektivität von Lenvatinib plus Pembrolizumab.

Patientencharakteristika

Der überwiegende Anteil Nierenzellkarzinom-Patienten war männlich (70,9%), wies eine klarzellige Histologie (90,3%) auf und hatte einen ECOG-Score von 0–1 (86,6%). Ein großer Anteil der Patientenpopulation (45,5%) erfüllte nicht die Einschlusskri-

terien der CLEAR-Studie – hauptsächlich aufgrund von ZNS-Beteiligung, Begleiterkrankungen oder einem ECOG-Performance-Status ≥ 2 .

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (AE) jeden Grades wurden bei 93,9% der 132 in die Sicherheitsanalyse einbezogenen Patienten registriert. Am häufigsten traten Fatigue (50%), Hypertonie (40,2%), Diarrhoe (37,1%), Hypothyreoidismus (30,3%), Hautauschlag (23,5%) und Übelkeit (23,5%) auf. Grad- ≥ 3 -AE kamen bei 52,3% der Patienten vor. Diese betrafen insbesondere Hypertonie (15,9%), Diarrhoe (9,8%) und Mukositis (7,6%). Die Gabe von Steroiden aufgrund immunbezogener AE war in 25,4% der Fälle erforderlich.

Effektivität

Die objektive Ansprechrate betrug 68,7% versus 71,0% in Clear. Komplettremissionen waren mit 16,1%

versus 9,0% in der Studienpopulation häufiger. Dagegen begünstigte das Verhältnis für partielle Remissionen mit 59,7% versus 54,8% die Real-World-Kohorte.

In der aktuellen Studie betrug die Rate Patienten mit progressionsfreiem Überleben (PFS) nach 6 Monaten 74,9% (95% KI 66,9–82,9). Es waren 17,2% der Patienten gestorben – zumeist aufgrund progressiver Krankheit.

Die Behandlung mit zumindest einer Komponente war bei 62,7% der Patienten (51,5% Lenvatinib) unterbrochen worden. Eine Dosisreduzierung und die Steroid-Anwendung hatten keine signifikante Auswirkung auf das PFS oder das Gesamtüberleben (Abb. 1, 2).

jfs ◀

Stelmach R, Schlack K, Neuberger S, et al. 2023. Lenvatinib plus Pembrolizumab as first line treatment in patients with advanced renal cell carcinoma: real world data from a retrospective European multi center analysis. 15th European Multidisciplinary Congress on Urological Cancers - EMUC23.

- Die Real-World-Daten sprechen für die Anwendung von Lenvatinib plus Pembrolizumab bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom und belegen die Wirksamkeit und Durchführbarkeit auch bei Patienten, die die strengen Einschlusskriterien der CLEAR-Studie nicht erfüllt hätten.

- Allerdings sollten Nebenwirkungen sorgfältig überwacht werden. Im Fall relevanter unerwünschter Ereignisse sollte die Behandlung angepasst werden, entweder durch eine Dosisreduktion von Lenvatinib oder eine Unterbrechung der Behandlung mit Lenvatinib und/oder Pembrolizumab.

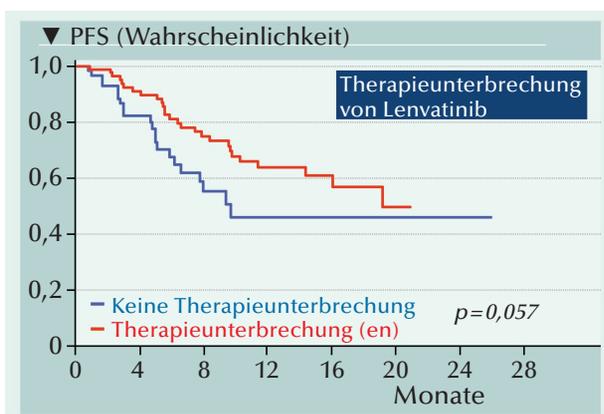


Abb. 1: PFS bei Unterbrechung der Therapie mit Lenvatinib.

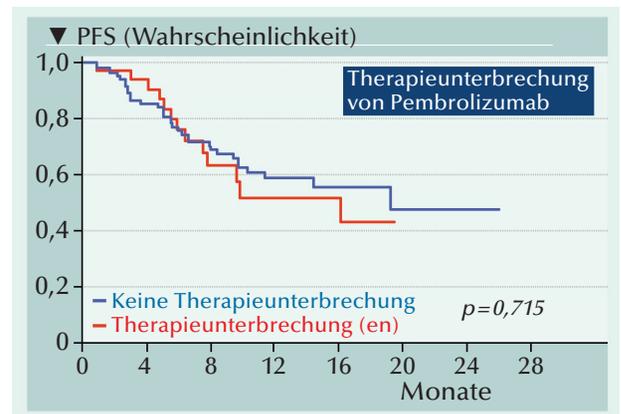


Abb. 2: PFS bei Unterbrechung der Therapie mit Pembrolizumab.

Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC): Je schneller und tiefer der PSA-Wert fällt, desto besser das Langzeitüberleben

Seit dem 15. November 2023 steht Apalutamid in der Dosierung von 240 mg in einer einzigen zerteilbaren Filmtablette zur Verfügung. Daneben sind auf dem Markt 4 Dosierungen je 60 mg weiterhin erhältlich, die über den Tag evtl. gewünschte Dosismodifikationen erlauben. Erleada® ist seit 2020 in Kombination mit einer Androgen-deprivationstherapie (ADT) zur Behandlung erwachsener Männer mit einem mHSPC zugelassen.

Prof. Dr. med. Axel S. Merseburger, Lübeck, stellte klar, dass ein PSA-Abfall unter die Nachweisgrenze mit einem verbesserten Gesamtüberleben assoziiert ist. Dabei lässt sich von Patienten mit besserem PSA-Ansprechen auch sagen, dass sie mehr Lebensqualität haben und weniger Ängste und Stress.

Merseburger erklärte, dass nach der bekannten Post-hoc-Analyse mit Apalutamid + ADT eine Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) in allen relevanten Subgruppen erzielt wurde. Das betraf sowohl die Synchron-high-volume Subgruppe

(54%), die Synchron-low-volume (27%), die Metachron/high-volume (5,7%) als auch die Metachron/low-volume-Gruppe (8%). In der Post-hoc-Analyse erreichten im Monat drei 51% der Patienten mit Apalutamid + ADT einen PSA-Wert unter 0,2 ng/ml. Mit Placebo + ADT waren es nur 18%.

In der aktuellen Post-hoc-Analyse der TITAN-Studie bestimmten die Autoren erstmals den Maßstab für den tiefen PSA-Abfall in den Ultra-low-Bereich 1. Dieser lag bei $\leq 0,2$ ng/ml oder $\geq 90\%$. Der Ultra-low-Bereich 2 wurde als ein PSA $\leq 0,02$ ng/ml definiert. Insgesamt zeigte sich in der Apalutamid/ADT-Gruppe bei rund zwei Drittel der Patienten ein Ultra-low-PSA-Ansprechen. Bei Patienten, deren PSA-Wert unter Apalutamid/ADT nach drei Monaten im Ultra-low-Bereich lag, waren das Gesamtüberleben (HR 0,46, 95% KI; 0,31-0,67) und die Zeit bis zur Kastrationsresistenz (HR 0,56, 95% KI; 0,39-0,8) signifikant länger als bei Patienten mit einem PSA-Wert $> 0,2$ ng/ml (jeweils $p \leq 0,0015$). Beides galt ebenfalls für das radiologisch progressi-

onsfreie Überleben und für die Zeit bis zur PSA-Progression. Nach 5 Jahren waren aus der Gruppe mit der Kombination aus Apalutamid + ADT noch 90% der Patienten am Leben, die diesen sehr sehr tiefen und starken PSA-Abfall nach 3 Monaten erreicht hatten.

Bleibt der PSA-Wert nach drei Monaten größer als 0,2 ng/ml, muss der Behandler alarmiert sein und engmaschig kontrollieren. Gegebenenfalls ist nochmals eine Bildgebung zu machen und bei Progress ein Therapiewechsel oder eine Intensivierung der Behandlung vorzunehmen. „Die Männer mit einem PSA kleiner als 0,02 ng/ml haben eine exzellente Prognose. Man kann offiziell zwar nicht von einer Heilung sprechen, aber doch von einer soliden langfristigen Stabilisierung dieser metastasierten Tumorerkrankung. Das ist sehr spannend und für uns Therapeuten wichtig“, schloss Merseburger. ◀

Dr. med. Nana Mosler, Leipzig

Online-Fachpressekonferenz anlässlich des ESMO und EMUC 2023 „ERLEADA®“ am 22. November 2023. Veranstalter: Janssen-Cilag GmbH

Buchvorstellung

Referenz Urologie - Krankheitsbilder

Axel S. Merseburger / Christian Gratzke / Maximilian Burger



Georg Thieme Verlag,
Stuttgart, 2024.
560 Seiten, 146 Abbildungen,
gebunden
Buch: [D] EUR 159,99
[A] EUR 164,50
ISBN Buch: 9783132413122
E-Book: [D] EUR 159,99
[A] EUR 159,99
ISBN EPUP: 9783132413146
ISBN PDF: 9783132413139
Auflage: 1 2024

„Referenz Urologie - Krankheitsbilder“ ist ein Nachschlagewerk, das die urologischen Krankheitsbilder umfassend behandelt und dabei übersichtlich bleibt. Die Antworten auf die Fragestellungen zu urologischen Krankheitsbildern, Leitsymptomen und Methoden sind gut verständlich und klar strukturiert.

Mit präzisen Angaben zu Therapiealgorithmen oder Dosierungsempfehlungen ist das Nachschlagewerk im Klinik-Arbeitsalltag hilfreich.

Der Inhalt des Buches steht auch digital in der Wissensplattform eRef zur Verfügung (Zugangscode im Buch). Mit der kostenlosen eRef App haben Sie zahlreiche Inhalte auch offline immer griffbereit.

Fortgeschrittenes hormonsensitives Prostatakarzinom Tablette statt Spritze bei hormonsensitivem Prostatakarzinom

Die Androgendeprivationstherapie (ADT) zählt zur Standardtherapie beim fortgeschrittenen, hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSRC). Um das Tumorwachstum zu bremsen, werden zwei Substanzklassen unterschieden, die den Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau, d.h. das Serumtestosteron auf <50 ng/dl senken sollen: GnRH-Agonisten und GnRH-Antagonisten.

Im Hypothalamus gebildetes GnRH regt im Hypophysenvorderlappen die Freisetzung von LH und FSH an. Als Reaktion auf diese Stimulation produzieren die Hoden Testosteron. In diesen Hormonregelkreis greifen GnRH-Agonisten und GnRH-Antagonisten unterschiedlich ein; mit dem Ziel „einer kompletten Androgenblockade“, wie Prof. Kurt Miller, Berlin, betonte.

GnRH-Agonisten (Buserelin, Gosereelin, Leuprorelin, Triptorelin) stimulieren die GnRH-Rezeptoren in der Hypophyse und erhöhen so die LH- und FSH-Sekretion. Sie induzieren zunächst einen Testosteronschub, bis es schließlich zur Desensibilisierung und Herunterregulierung der

GnRH-Rezeptoren und somit zu einer verzögerten Suppression von LH, FSH und Testosteron kommt. Dabei wird FSH als potentieller mitogener Wachstumsfaktor der Prostatakrebszellen nicht vollständig unterdrückt. Dieser initiale Testosteronschub kann zu Komplikationen wie (metastasenbedingten) Knochenschmerzen oder Nierenversagen führen sowie zum kardiovaskulären Tod führen. In den ersten Wochen einer Therapie mit GnRH-Agonisten sollte daher zusätzlich ein Antiandrogen (z.B. Bicalutamid) gegeben werden.

GnRH-Antagonisten (Degarelix, Relugolix) senken den Testosteronspiegel unmittelbar. Sie lösen keinen initialen Testosteronschub aus.

GnRH-Agonisten sowie der GnRH-Antagonist werden als intramuskuläre oder subkutane Depotinjektionen im Abstand von einem bis mehreren Monaten verabreicht. „Bei den turnusmäßigen Injektionen kommt es jedoch immer wieder zu Verzögerungen und resultiert in Testosterondurchbrüchen“, so Dr. Volker Moll, Augsburg.

Seit einem Jahr gibt es eine Alternative: Relugolix (Orgovyx®) ist die einzige orale ADT, die zur Behand-

lung des fortgeschrittenen, hormonsensitiven Prostatakarzinoms zugelassen ist. Seine Zulassung basiert auf der (offenen, intern., random.) Phase-III-Studie HERO: 622 Männer erhielten Relugolix oral (360 mg Auf-sättigungsdosis an Tag 1, 120 mg oral 1 x täglich ab Tag 2) und 308 Männer Leuprorelin (22,5 mg s.c. alle 3 Monate). Die Behandlung wurde bis zu 48 Wochen durchgeführt. Das mediane Follow-up lag bei ca. 52 Wochen. Primärer Endpunkt war die anhaltende Suppression des Testosteronspiegels auf <50 ng/dl.

Unter Relugolix erreichten 96,7% der Patienten den primären Endpunkt gegenüber 88,8% unter Leuprorelin. Die Therapie mit Relugolix führte wesentlich schneller – am Tag 4 – zur Testosteronsuppression auf Kastrationsniveau, während mit Leuprorelin der Testosteronspiegel bis zum Tag 4 auf 625 ng/dl anstieg und erst später auf <50 ng/dl absank. ◀

Helga Vollmer, M.A., München

Quelle: Pressekonferenz „1 Jahr Orgovyx®“ am 26. Oktober 2023 in München. Veranstalter Accord Healthcare.



**Wir wünschen
unseren Lesern
fröhliche
Festtage und
ein glückliches
neues Jahr!**

urologen.info

Schmerzen, Testosteronmangel und Diabetes: Zusammenhänge im Blick behalten

Eine Schmerztherapie mit Opioiden kann neben zahlreichen Nebenwirkungen auch einen Testosteronmangel verursachen. Was Opioiden mit einem Testosteronmangel und dieser wiederum mit Diabetes zu tun haben können, wurde von Experten in einer virtuellen Diskussion erläutert.

Zunächst ging Prof. Dr. Michael Zitzmann (Münster) auf Diagnose und Therapie eines Testosteronmangels in der Praxis sowie auf den möglichen Zusammenhang mit typischen Beschwerden und Diabetes ein. Er betonte, dass der männliche Hypogonadismus eine ernstzunehmende Erkrankung sei, die verschiedene Organfunktionen und die Lebensqualität der Männer negativ beeinflussen könne. Entgegen der weit verbreiteten Annahme, dass das Testosteron generell mit dem Alter abnehme, sei es vielmehr so, dass der Testosteronspiegel über das Alter im Prinzip konstant bliebe, die Streuung in extreme Werte jedoch zunehme, so Zitzmann.

Bei der Diagnose des Hypogonadismus müssen sowohl anhaltende klinische Symptome als auch erniedrigte Testosteronspiegel vorliegen. Dies ist der Fall, wenn das Gesamttestosteron konstant unter 12 nmol/l oder das freie Testosteron nach der neuen EAU-Leitlinie unter 225 pmol/l liegt.

Folgerkrankungen eines Testosteronmangels vermeiden

Häufig mit einem Testosteronmangel assoziiert sind Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, Übergewicht und Typ-2-Diabetes. Das bedeutet, dass mit sinkendem Testosteronspiegel verschiedene neue Symptome auftreten können bzw. die Prävalenz steigt – von Libidoverlust und Antriebslosigkeit über u.a. Depressivität, Schlafstörungen und Diabetes bis hin zu Hitzewallungen und Erektile Dysfunktion. Ziel einer effektiven Therapie müsse es sein, so Zitzmann, das Zusammenspiel von Fettgewebe, Hodenfunkti-

on, Entzündung und Gefäßschäden und damit die pathogenetischen Pfade, die zu Testosteronmangel, metabolischem Syndrom, endothelialer Dysfunktion und kardiovaskulären Schäden führen können, zu durchbrechen – sei es mit einer Änderung des Lebensstils, Medikamenten oder einer Hormonsubstitution.

Dass sich diese bei hypogonadalen Männern positiv sowohl auf die typischen Symptome des Testosteronmangels als auch auf den Glukosestoffwechsel, die Körperzusammensetzung und die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes auswirken kann, zeigten verschiedene von Zitzmann vorgestellte Studienergebnisse. Umgekehrt erhöht ein Testosteronmangel das Mortalitätsrisiko beim Diabetes Typ 2.

Unbeachtete Nebenwirkung einer Opioidtherapie

Dass eine Opioidtherapie zu einem Testosteronmangel führen kann, werde in der Praxis meist zu wenig beachtet, betonte PD Dr. Stefan Wirz, Facharzt für Anästhesiologie und Schmerztherapie in Bad Honnef. Der mögliche Zusammenhang zwischen einem symptomatischen Hypogonadismus und Opioiden sei kein neues Phänomen. Es ist schon lange bekannt, dass ehemalige Tumorkranke, die langfristig Opioiden erhielten, einen Testosteronmangel aufweisen und unter entsprechenden Symptomen, wie einer chronischen Anämie, verstärktem Muskelschwund, Osteoporose, kognitiver Dysfunktion und einer schwachen Libido, leiden könnten [1], erklärte Wirz.

Symptome richtig einordnen

Zu der möglichen Wirkung der Opioiden auf zellulärer Ebene führte der Experte aus, dass insbesondere hypothalamisch-hypophysäre μ -Rezeptoren die Bindungsstellen für Opioidliganden seien [2]. Unter anderem über diese Rezeptoren inhibieren die Opioiden als μ -Agonist die pulsatile Sekretion von GnRH, zudem würde die Prolaktinsekretion stimuliert, was

wiederum zu erniedrigten LH-Spiegeln führe [3,4]. Zudem werde durch die Inhibition der CRH- und ACTH-Sekretion und der damit verbundenen Verminderung von DHEA und DHEAS zusätzlich die Testosteronproduktion in der Leber zusätzlich reduziert.

Zwar könne eine Opioid-Langzeittherapie auch bei Frauen zu Störungen des Menstruationszyklus führen, doch die Prävalenz eines Hypogonadismus sei sehr viel seltener als bei Männern. Bei ihnen könne der Testosteronmangel erhebliche Symptome hervorrufen. Da einige dieser Beschwerden, vor allem Antriebsmangel, Depression, Angst und Insomnie häufig auch bei Patienten mit chronischen Schmerzen auftraten [5,6], sei es therapeutisch relevant, diese Symptome richtig zu interpretieren, erklärte Wirz.

Verschiedene Opioiden ausprobieren

Auch die Wahl des Opioids spiele eine Rolle, wobei die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik relevant sein könnten. Dazu komme die Dosis der Schmerzmittel. Wenn möglich könne eine Dosisreduktion erwogen werden. Gegebenenfalls komme Wirz zufolge auch eine Opioidrotation infrage. Abschließend riet der Schmerzexperte zu einer interdisziplinären Zusammenarbeit mit Urologen bzw. Andrologen/Gynäkologen, um eine optimale Versorgung der Patienten zu ermöglichen. ◀

Bericht: Anne Göttenauer, Dortmund

Quelle: Virtuelle Redaktionsrunde „Testosteron, Schmerz & Diabetes – Eine exklusive & interdisziplinäre Expertendiskussion“ am 24. Oktober 2023. Veranstalter: Besins Healthcare Germany GmbH

Literatur:

- [1] Rajagopal A, et al. 2004. Cancer 100(4): 851-858
- [2] Armario A. 2010. Trends Pharmacol Sci. 31(7): 318-725
- [3] Vuong C, et al. 2010. Endocr Rev. 31: 98-132
- [4] Daniell HW, J. 2008. Pain 9: 28-36
- [5] Schnabel A, Pogatzki-Zahn E. 2010. Schmerz. 24(5): 517-531
- [6] Donegan D. 2019. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 26(3): 133-138

Prostatakarzinom

Effektive Therapieoption für Patienten mit mHSPC und Hochrisiko-nmCRPC

Seit einem halben Jahr ist der steroidale, orale Androgenrezeptor-Inhibitor Darolutamid für die Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) zugelassen. Auch für Patienten mit Hochrisiko-nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom ist Darolutamid, bereits seit 2020, indiziert. Bei einem Satellitensymposium der Bayer Vital GmbH im Rahmen des Deutschen Urologenkongresses wurden die Studiendaten der Zulassungsstudien ARASENS und ARAMIS diskutiert und mit Fallbeispielen in den Kontext der alltäglichen Praxis gesetzt.

Bei Patienten mit mHSPC wurde in der randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studie ARASENS die Kombination von Darolutamid mit ADT und 6 Zyklen

Docetaxel placebokontrolliert geprüft. Der primäre Studienendpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Die zusätzliche Darolutamid-Gabe führte zu einer Senkung des Sterberisikos um 32,5%. Da alle vordefinierten Subgruppen profitierten, kamen Prof. Dr. Martin Bögemann, Münster, Dr. Eva Hellmis, Duisburg, und Prof. Dr. Christian Gratzke, Freiburg, zu dem Schluss, dass die frühe Behandlungsintensivierung für alle Patienten sinnvoll sei, für die eine Chemotherapie indiziert ist. Der konsistente Überlebensvorteil über verschiedene Subgruppen hinweg, wurde in drei Patientenfällen konkretisiert. Beispielhaft wurden ein de novo mHSPC-Patient mit kardialer Vorbelastung und umfangreicher Co-Medikation, ein junger Patient mit aggressivem mHSPC (Gleason-Score 10) sowie ein

Patient mit low volume, low risk mHSPC vorgestellt, die mit der Tripel-Therapie behandelt werden konnten. Faktoren wie Lokalisation und Beschaffenheit der Metastasen, tumorbedingte Symptomatik, junges Lebensalter, rasche Progression und der Behandlungswunsch des Patienten waren dabei relevante Faktoren, die zur Entscheidungsfindung beigetragen hatten.

Mit Blick auf die Zukunft wurde auf weitere Studien mit Darolutamid zur Therapie des Prostatakarzinom in verschiedenen Indikationen hingewiesen. ◀

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerbürg

Quelle: Satellitensymposium der Bayer Vital GmbH „Neue Welten in der Therapie des Prostatakarzinoms: Ein intergalaktisches Symposium zur Uro-Onkologie 2023“, im Rahmen des Deutschen Urologenkongresses, am 21.09.2023 in Leipzig.

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

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

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

andro.topics-Newsletter

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

Uro-Onkologie-Newsletter

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

The image shows three devices displaying the website content. The laptop screen shows the main navigation menu with sections like 'Startseite', 'kurz referiert', 'aktuelles', 'Urologie', 'Uro-Onkologie', 'Kurzreferate', 'Newsletter', 'Berichte', 'Meldungen', and 'andrologien.info'. The tablet and smartphone screens show specific articles, including one titled 'Testosteron' and another about 'Zusammenhang zwischen männlichen Sexualhormonen, dem Alter und Erziehung'.

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

info@urologen-infoportal.de

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

Beim mHSPC behauptet sich Altbewährtes noch immer

Die Kombinationstherapie gilt inzwischen als essentieller Baustein für eine erfolgreiche Behandlung des (fortgeschrittenen) HSPC. „Der alleinige Einsatz von ADT im mHSPC sollte überdacht werden“, erklärte Dr. Stefan Machtens, Bergisch Gladbach, wobei die Therapieentscheidung abhängig von Patientenpräferenzen, Nebenwirkungen und Begleiterkrankungen getroffen werden sollte. Zur Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) gibt es seit 2013 Enzalutamid (Xtandi®), dessen Indikation in 2021 auf die Anwendung in Kombination mit Androgendeprivation (ADT) bei mHSPC auch als Erstlinientherapie erweitert wurde.

Das Prostatakarzinom (PCa) gilt als der häufigste bösartige Tumor des Mannes bei einem mittleren Erkrankungsalter von 71 Jahren. Zwar wurden in den letzten Jahren verschiedene erfolgversprechende Medikamente zur Therapie des PCa entwickelt,

doch seine Pathogenese ist nach wie vor weitgehend unklar. Neben dem zunehmenden Lebensalter wurde eine familiäre Häufung beobachtet; ebenso ethnographische Faktoren, Ernährungsgewohnheiten. Doch für weitere diskutierte Faktoren wie Vasektomie, Nikotinabusus, BPH, erniedrigter Östrogenspiegel (z.B. bei Leberzirrhose), Diabetes, Virusinfektionen oder Strahlenbelastung konnte bislang kein signifikanter Einfluss gezeigt werden. Lokale chronisch-entzündliche Prozesse können jedoch einen Risikofaktor darstellen. Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) haben ein höheres progressionsfreies Überleben, wenn sie zur Androgendeprivation (ADT) Enzalutamid erhalten, wie die Studien ARCHES und ENZAMED zeigen:

In ARCHES wurden 1.150 Männer (Durchschnittsalter 70 Jahre) mit Enzalutamid 160 mg/Tag zusammen plus ADT (n=579) oder Placebo+ADT behandelt. Nach dem medianen Follow-up von 44,6 Monaten zeigte

sich, dass Enzalutamid, ein oraler Inhibitor des Androgenrezeptor-Signalwegs, kombiniert mit ADT einen Überlebensvorteil von 34% ergab (vs. Placebo+ADT). Eine präspezifizierte, nach Cross-over-Effekten adjustierte Analyse ergab sogar ein OS-Vorteil für Enzalutamid von 43% (vs. Placebo mit 47,7 Monaten) und ein noch nicht erreichtes medianes OS.

In der offenen Phase-III-Studie ENZAMED wurden 1.125 Männer mit mHSPC untersucht, die Enzalutamid+ADT oder ein nicht-steroidales Antiandrogen, z.B. Bicalutamid +ADT erhielten. Enzalutamid+ADT zeigten einen deutlichen Vorteil: Die Mortalität reduzierte sich um 33% und das PSA-PFS (progressionsfreies Überleben) steigerte sich um 61%. ◀

Helga Vollmer, M. A., München

Quelle: Symposium „Therapiedschungel oder Landschaft der Möglichkeiten? – Start der Mission X beim mHSPC“ von Astellas auf dem 75. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie am 21.09.2023 in Leipzig

Urologische Tumoren: Mit kleinen Fortschritten kann viel erreicht werden

Gleich zwei Neuigkeiten konnten bei einem Pressegespräch der Recordati Pharma GmbH besprochen werden: Ein neues Eligard® Pre-connected Syringe (EPSS)-Device für die subkutane Injektion von Leuprorelinacetat beim Prostatakarzinom sowie aktuelle Real-World-Daten für die Behandlung von Nierenzellkarzinom-Patienten mit dem VEGFR-TKI Tivozanib.

Neu: EPSS-System für die subkutane Injektion von Leuprorelinacetat

Die Androgendeprivationstherapie (ADT) gehört nach wie vor zu den Backbones der Prostatakarzinombehandlung. Die Atrigel®-Depotformulierung führt bei Eligard® zu einer konstanten Freisetzung von Leuprorelinacetat. Es kann flexibel eine Behandlung mit Intervallen von 1, 3 und 6 Monaten mit entsprechend gewählten Dosierung von 7,5 mg, 22,5 mg und 45 mg appliziert wer-

den. Etwas umständlich war bisher die Vorbereitung der subkutanen Injektion, was mit dem neuen EPSS-System vereinfacht wird. Wie Prof. Dr. Carsten Ohlmann, Johanner-Kliniken Bonn, darlegte, werde die Anwendungsfreundlichkeit und die Sicherheit mit dem jetzt vorverbundenen Spritzensystem erhöht. In den beiden Kompartimenten befinden sich einerseits der Wirkstoff Leuprorelinacetat und andererseits die Depotformulierung. Durch eine Verriegelung sind die Inhaltsstoffe während der Aufbewahrung voneinander getrennt. Durch ein einfaches Klicken vor der Anwendung wird die Verriegelung gelöst und die Inhaltsstoffe können, wie bisher auch, durch wiederholtes Drücken des Inhalts von einer in die andere Spritze vermischt werden.

Real-World-Studie: Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom

Für die Anwendung von Tivozanib beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom berichte-

te Prof. Dr. Christian Doehn, Urologikum Lübeck, die Ergebnisse einer prospektiven nicht-interventionellen Real-World-Studie. Die in T-REX erhobenen Daten aus dem deutschen Praxisalltag zeigen konstant hohe Ansprechraten und ein gutes Nebenwirkungsprofil unter der Therapie mit dem Dritt-Generations-TKI. Die aktuelle S3-Leitlinie spricht eine starke Empfehlung für eine VEGFR-Monotherapie aus, wenn eine günstiges Risikoprofil vorliegt und eine Kombinationstherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor ausgeschlossen ist. Etwa jeder 4. Patient im realen Umfeld habe ein geringes Risiko, so Doehn. ◀

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerburg

Quelle: Pressegespräch „Doppelte Kompetenz in der Uro-Onkologie mit ELIGARD® & FOTIVDA®“, im Rahmen des Deutschen Urologenkongresses am 22.09.2023 in Leipzig. Veranstalter: Recordati Pharma

Künstliche Intelligenz hilft bei Diagnose und Behandlung von MRT-Patienten

Ein Forschungsteam der Medizinischen Fakultät der Universität Duisburg-Essen (UDE) möchte im Zuge des Gemeinschaftsprojekts „k-Radiomics“* die Charakterisierung von Tumoren und Geweben revolutionieren. Im Mittelpunkt ihres Vorhabens stehen die Rohdaten von Magnetresonanztomographien (MRT), vor allem der sogenannte k-Raum. Dieser wird mithilfe von Künstlicher Intelligenz (KI) ausgewertet und für die klinische Praxis nutzbar gemacht. Dies soll dazu führen, dass Menschen in Zukunft besser diagnostiziert und behandelt werden können. Die Essener Wissenschaftler arbeiten für das Projekt mit Forschenden der Fakultät Physik der Technischen Universität Dortmund zusammen. Gefördert wird das Vorhaben von der Bruno und Helene Jöster Stiftung mit rund 2,6 Millionen Euro bis 2028.

Verbesserte Gewebecharakterisierung für bessere Diagnose und Behandlung von MRT-Patienten

Der geplante Einsatz von Künstlicher Intelligenz hilft, einen wissenschaftlichen Missstand zu beseitigen, denn die Rohdaten, die man während einer MRT-Untersuchung erhebt, werden angesichts mangelnder Interpretierbarkeit bislang nicht hinreichend in der klinischen Praxis genutzt. „Mit k-Radiomics verfolgen wir das Ziel, neue KI-Methoden für die Nutzung solcher Rohdaten zu entwickeln“, sagt UDE-Wissenschaftler Prof. Dr. Dr. Jens Kleesiek, der das Projekt zusammen mit Prof. Dr. Dr. Jan Egger und Moritz Remppe leitet. Die Forschenden arbeiten am Institut für Künstliche Intelligenz in der Medizin (IKIM) des Universitätsklinikums Essen. „Am Ende soll eine verbes-

serte Gewebecharakterisierung im Sinne virtueller Biopsien möglich werden. Dadurch kann man zukünftig die Diagnose und Behandlung von MRT-Patienten verbessern.“

Die Essener Wissenschaftler koordinieren die Projektkooperation mit TU Dortmund und anderen an k-Radiomics beteiligten Kliniken und Instituten und verantworten die Datenerhebung und Entwicklung von KI-Algorithmen, die zum Erfolg des k-Radiomics-Projekts unabdingbar sind. ◀

* Das „k“ in k-Radiomics steht für den k-Raum (MRT-Rohdaten) und „Radiomics“ für die Analyse von quantitativen Bildmerkmalen zur Tumorklassifizierung. K-Radiomics meint die Erweiterung des Radiomics-Ansatzes durch die Arbeit direkt im k-Raum.

Quelle: Universität Duisburg-Essen

urologen.info

21. Jahrgang 2023

www.andrologen.info

www.urologen-infoportal.de

Herausgeber:

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

Redaktion:

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

Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:

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

Verlag:

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

IT-Technik:

D. Machein
www.securait.de

Wissenschaftlicher Beirat:

PD Dr. med. Andreas Bannowsky
Prof. Dr. med. Herrmann M. Behre
Prof. Dr. med. Christian Doehn
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 Zigor
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Druckauflage: 4 600



Lektorat:

Martin Werner

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadata vom 01.01.2024

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

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

Hinweis

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

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

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

ISSN: 2196-4874

Anzeige