

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Prostatakarzinom (II)

Androgenrezeptor-Achse
unter Kastrationsresistenz

Schmerzen und Komplikationen
von Knochenmetastasen

Urothelkarzinom

Immuncheckpoint-Therapie
CD8⁺ T-Zell-Aktivierung bei
maligner Tumorerkrankung

Immuncheckpoint- oder
Gemcitabin-Monotherapie im
Real-World-Umfeld

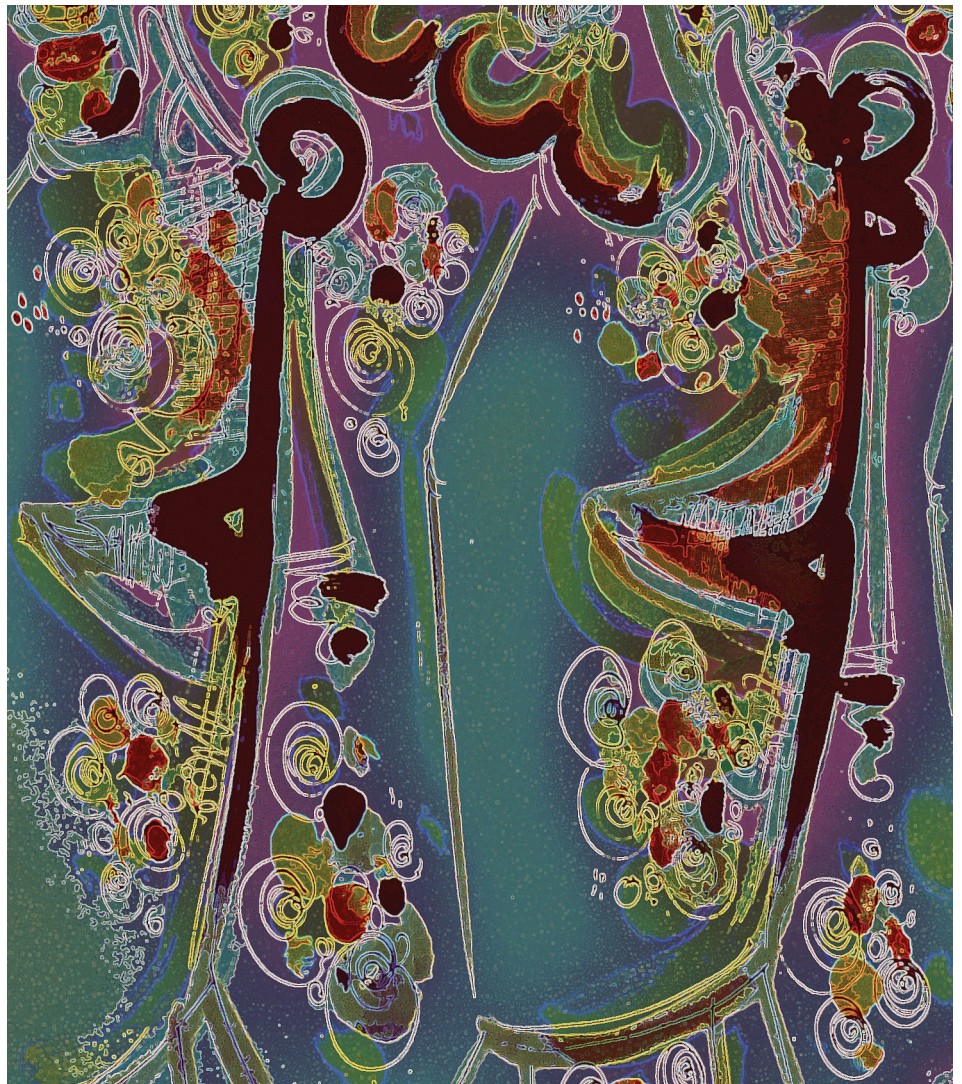
Andrologie

Männliche Sexualhormone,
Altern und Entzündung

Sarkopenie und Frailty-Syndrom

Berichte

vom *DGU-Kongress*



Anzeige

URO-ONKOLOGIE

- 144 **Immuncheckpoint-Therapie**
Zweistufige CD8⁺ T-Zell-Aktivierung bei maligner Tumorerkrankung
- 146 **Metastasiertes Urothelkarzinom**
Immuncheckpoint- oder Gemcitabin-Monotherapie nach Platin-Chemotherapie im Real-World-Umfeld
- 147 Fallbericht: Blasenkrebs mit Metastasen im Rektum
Pembrolizumab kombiniert mit Bestrahlung des Beckens
- 148 **Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom**
Langfristige Ergebnisse mit Pembrolizumab plus Olaparib
- 150 Bipolare Androgentherapie plus Olaparib

Prostatakarzinom (II)

- 152 **Androgenrezeptor-Achse unter Kastrationsresistenz**
- 160 **Schmerzen und Komplikationen von Knochenmetastasen vorbeugen**
- TRAPEZE: mCRPC mit Docetaxel alleine oder plus Sr-89, oder plus Zoledronsäure oder mit beiden
 - Bisphosphonat: Zoledronsäure
 - RANKL-Inhibition als Bremse des Knochenabbaus
 - Knochenaffine Radiopharmaka

ANDROLOGIE

- 166 Zusammenhang zwischen männlichen Sexualhormonen, dem Altern und Entzündung
- 167 Verhütung 2023 – ist der Mann jetzt dran?
- 168 Sarkopenie und Frailty-Syndrom

Berichte vom 75. DGU-Kongress

- 165 Stockholm-3-Test in der PCa-Diagnostik
- 167 Ehrungen und Preise
- 173 Erstlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms
- 174 Studien: Prognostische und prädiktive Faktoren bei urologischen Tumoren
- 179 Männergesundheit: Hypogonadismus und Sexualmedizin
- 180 mCRPC: Mit Olaparib + Abirateron eine Verlängerung des Gesamtüberlebens
- 181 Antibiotische Therapie unkomplizierter Zystitis: Nitroxolin unter Real-World-Bedingungen
- 183 PCa-Früherkennung: Algorithmus für ein risikoadaptiertes, PSA-basiertes Screening

PHARMAFORUM / Meldungen

- 170 Harnsteinanalyse – Schlüssel zur individuellen Metaphylaxe
- 171 mCRPC: Erste Ergebnisse der Phase-III-Studie CONTACT-02
- 172 Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
Triple-Therapie verändert die Therapielandschaft
- 177 Fortgeschrittenes PCa: Früher Enzalutamid-Einsatz: mehr Therapiestabilität möglich
- 182 Apalutamid als 240 mg Einzeltabletten erhältlich
- 182 Abakterielle chronische Prostatitis: Damit Mann nicht mehr leiden muss
- 183 Impressum

Immuncheckpoint-Therapie Zweistufige CD8⁺ T-Zell-Aktivierung bei maligner Tumorerkrankung

CD8⁺ T-Zellen haben einen entscheidenden Part bei der adaptiven Immunantwort auf Krebs. Die Infiltration dieser Zellen in den Tumor kann für den Patienten über das Ansprechen auf eine Immuncheckpoint-Therapie und das Überleben entscheiden. Insofern setzen Verbesserungen bei Krebs-Immuntherapien ein fundierteres Verständnis der anti-Tumor T-Zell-Antwort voraus. Die Beantwortung der Frage, warum die CD8⁺ T-Zellen den Tumor bei einigen Patienten stark infiltrieren und bei anderen so gut wie nicht, erfordert ein besseres Verstehen der fundamentalen Mechanismen, die die T-Zell-Antwort gegen Krebs kontrollieren. Als Übersicht der Ergebnisse dient der graphische Abstrakt.

- Beim T-Zell-Ansprechen auf Krebs vermehren sich T-Zellen in den tumordrainierenden Lymphknoten aber die Exprimierung von Effektormolekülen bleibt aus.

- Diese krebspezifischen T-Zellen werden erst im Tumor der Effektor-Differenzierung unterzogen.

- Das Modell der CD8⁺ T-Zell-Aktivierung als Reaktion auf Krebs unterscheidet sich von der kanonischen CD8⁺ T-Zell-Aktivierung als Folge einer akuten Virusinfektion.

Tumorproben wurden von Patienten erhalten, nachdem sie sich der partiellen oder radikalen Nephrektomie, Prostataktomie oder der transurethralen Resektion eines Blasen Tumors unterzogen hatten. Tumordrainierende Lymphknoten (TDLK) wurden direkt nach der Resektion zurückgehalten. Aus den Proben wurden Einzelzell-Suspensionen hergestellt. Zur Untersuchung des Ursprungs von CD8⁺ T-Zell-Phänotypen in Krebs dienten auch Mausmodelle.

Aktivierte PD1⁺ CD8⁺ T-Zellen in humanen TDLK sind Vorläufer stammzellartiger Zellen in Tumoren

Wie CD8 T-Zellen bei Krebs geprimt werden, wurde an Tumor- und nicht-metastasierten TDLN von denselben Patienten analysiert, die aufgrund von Prostata-, Nieren- oder Blasenkrebs operiert wurden. Bei mehr als 100 Patienten, gab es in den Tumoren eine große Bandbreite an CD8 T-Zell-Infiltraten. Die aktivierte CD8 Zellpopulation umfasste stets T-Zellfaktor 1 (TCF1)⁺ stamm-

zellartige und eine TIM3⁺ terminal differenzierte CD8 T-Zellen. Bei humanem Nieren- und Prostatakrebs überlagert sich das gesamte Repertoire an T-Zellrezeptoren zwischen aktivierten CD8⁺ T-Zellen aus TDLK und tumor-stammzellartigen CD8⁺ T-Zellen.

In Mausmodellen sind Tumorspezifische Zellen aus TDLK in einem stammzellartigen Stadium

Drei unabhängige murine Tumormodelle machten deutlich, dass tumorspezifische CD8⁺ T-Zellen in TDLN aktiviert wurden, aber ihnen ein Effektor-Phänotyp fehlte. Die tumorspezifischen CD8⁺ T-Zellen behalten die TCF1-Expression bei. Sie exprimieren jedoch keine Effektormoleküle wie Granzym B. Insgesamt entsprechen die CD8⁺ T-Zellen der Maus dem Phänotyp der in humanen TDLN zu beobachten ist.

Tumorspezifische CD8⁺ T-Zellen wandern im stammzellartigen Stadium zum Tumor und nehmen die Effektor-Funktion erst innerhalb des Tumors an

Im Tumor regt weitere Kostimulation durch Antigen-präsentierende Zellen die Effektor-Differenzierung an. Das entspricht zwei Stufen der tumorspezifischen CD8⁺ T-Zell-Aktivierung: Initiale Aktivierung in TDLN und folgender Erwerb des Effektor-Programms im Tumor. Red. ◀

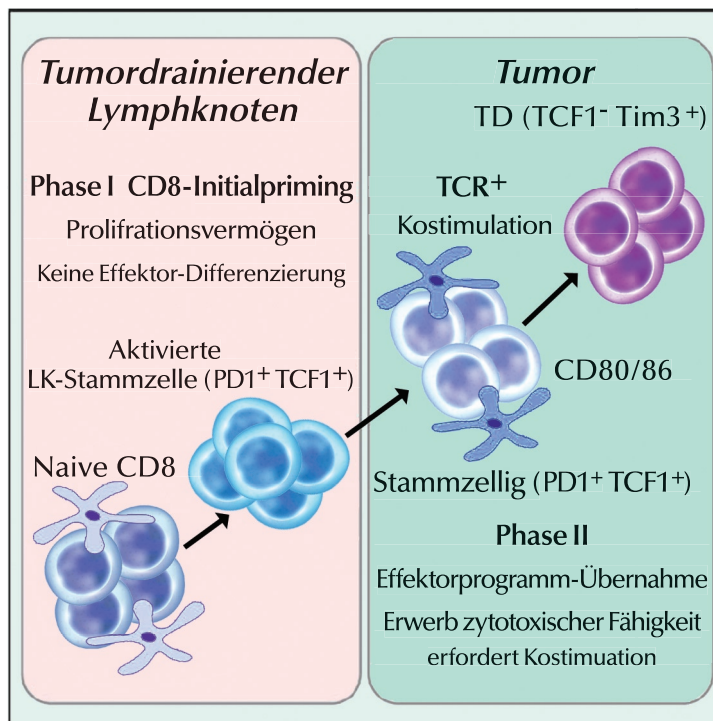


Abb.: Graphische Zusammenfassung: Die CD8 T-Zellen in tumordrainierenden Lymphknoten behalten ein TCF1⁺ stammzellartiges Programm bei. Tumorspezifische CD8⁺ T-Zellen migrieren in einem stammzellartigen Stadium zum Tumor. CD8⁺ T-Zellen eignen sich das kanonische Effektorprogramm nur innerhalb des Tumors an. Diese Aneignung erfordert die Kostimulation in der Tumormikroumgebung. PD1 = programmed cell death Protein 1; TCF1 = T-Zellfaktor 1; TCR = T-Zellrezeptor; Tim3 = Hepatitis-A-Virus-Zellrezeptor 2; TD = terminal differenziert; LK = Lymphknoten.

Prokhnevskaya N, Cardenas MA, Valanparambil RM, et al. 2023. CD8⁺ T cell activation in cancer comprises an initial activation phase in lymph nodes followed by effector differentiation within the tumor. *Immunity* 56:107–124.e5.

Anzeige

Metastasiertes Urothelkarzinom

Immuncheckpoint- oder Gemcitabin-Monotherapie nach platinbasierter Chemotherapie im Real-World-Umfeld

Das metastasierte Urothelkarzinom (mUC) wird schnell progredient und hat eine schlechte Prognose mit einem voraussichtlichen medianen Gesamtüberleben von ungefähr einem Jahr. Die Hauptstütze der Behandlung für mUC ist die platinbasierte Kombinationschemotherapie. Dabei ist Gemcitabin (GEM) plus Cisplatin die weitgehend am häufigsten verwendete Erstlinientherapie. Anhand eines retrospektiven Reviews sollte die geschätzte Überlebensdauer von Patienten verglichen werden, die eine Erhaltungsmonotherapie mit GEM oder eine Immuncheckpoint-Therapie (IO) bzw. beide Therapien (eine nach der anderen) nach platinbasierter Kombinationschemotherapie bei metastasiertem Urothelkarzinom (mUC) in einem Real-World-Umfeld erhalten hatten.

- Eine Monotherapie nach der primären Chemotherapie verlängerte die Überlebensdauer der mUC-Patienten signifikant.
- Eine Immuncheckpoint-Therapie blieb bei nachfolgender Erhaltungschemotherapie mit GEM als Einzelsubstanz effektiv.
- Mit einer IO behandelte Patienten, die anschließend GEM erhielten, hatten eine längere Überlebensdauer als die mit einer GEM-Monotherapie.
- Offensichtlich besteht ein vorteilhafter Zusammenhang zwischen GEM und IO.

In die retrospektive Studie wurden aufeinanderfolgende mUC-Patienten eingeschlossen, die in der Erstlinie eine platinbasierte Chemotherapie erhalten hatten. Die Analyse wurde getrennt mit Patienten durchgeführt, die nach ihrer Erstlinienbehandlung in der Zweitlinie weiterhin eine Kombinationstherapie oder eine Monotherapie mit GEM oder IO erhalten hatten.

Patienten-Charakteristika

Von 74 mUC-Patienten, die in der Erstlinie eine platinbasierte Chemotherapie erhalten hatten, waren 19 mit progressiver Krankheit (PD) und 34 mit Komplettremission/partieller Remission/stabiler Krankheit (CR/PR/SD) klassifiziert worden. Von den 74 Patienten erhielten 58 danach eine Monotherapie als Zweitlinienbehand-

lung, und 16 weiterhin eine Kombinationschemotherapie. In beiden Gruppen bestand kein Unterschied in der Anzahl Patienten mit Metastasen (75% in der Kombinationstherapie- und 71% in der Monotherapie-Gruppe) oder bezüglich der Ergebnisse für die metastatischen Läsionen nach RECIST-Richtlinien.

Überlebensergebnisse

Nach der Erstlinienchemotherapie war die mediane Überlebensdauer mit einer Monotherapie signifikant länger als mit einer Kombinationstherapie (29 vs. 7 Monate, $p=0,003$). Wie zu erwarten ergab der Vergleich des Ansprechens auf die Erstlinienchemotherapie im Gesamtkollektiv ($n=74$), dass Patienten mit PD im Vergleich mit den anderen Gruppen das kürzeste mediane Überle-

ben erreicht hatten: (PD, 5 Monate; CR/PR/SD, 29 Monate; Patienten mit neoadjuvanter/adjuvanter Therapie ($n=21$), 36 Monate; $p<0,001$).

Prognostische Faktoren für Überleben waren: Alter (<70 vs. 70 Jahre); Resektion des Primärtumors; TNM-Klassifikation (2 vs. >2); regionale Lymphknoten (N1); Fernmetastasen (0 vs. 1); Ergebnis nach der Erstlinientherapie (Andere vs. PD); Monotherapie vs. Kombinationstherapie. In multivariater Analyse zeigte es sich, dass das Ergebnis der Erstlinien-Chemotherapie der bedeutendste prognostische Faktor für Überleben war (Hazard Ratio 15,5; $p<0,001$).

Obwohl die meisten Patienten mit PD in der IO-Gruppe waren (86% vs. 5% vs. 0%; $p<0,001$), gab es zwischen GEM- und IO-behandelten Fällen keinen signifikanten Unterschied bei den Überlebenszeiten (GEM, 29 Monate; IO, 28 Monate; $p=0,405$, Abb. A). Allerdings hatten Patienten, die eine IO-Monotherapie gefolgt von einer GEM-Monotherapie ($n=9$) erhalten hatten, eine signifikant bessere Prognose als jene, die nur eine GEM-Monotherapie erhalten hatten ($n=26$). Die geschätzten Überlebenszeiten betragen 29 Monate vs. 'nicht erreicht' ($p=0,047$, Abb. B).

Red. ◀

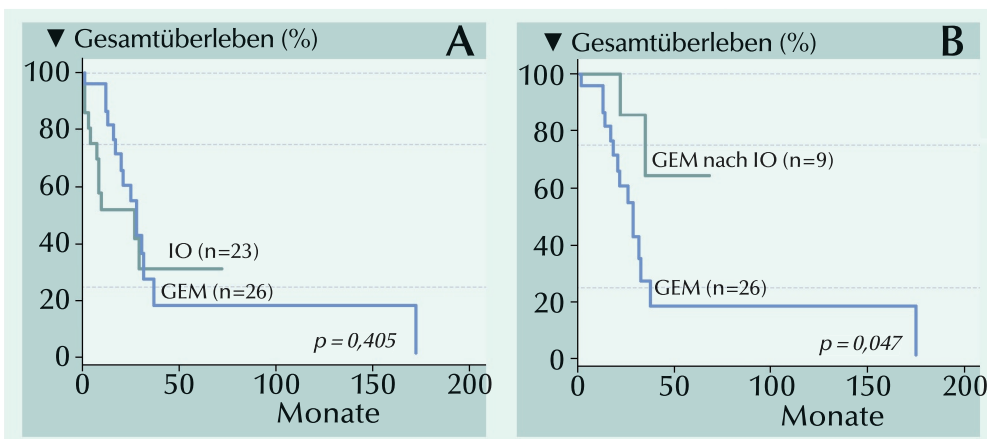


Abb.: (A) Kaplan-Meier-Schätzung der Überlebensdauer mit Gemcitabin (GEM)-Monotherapie und mit Immuncheckpoint-Therapie (IO). Zwischen den beiden Gruppen (GEM, 29 Monate; IO, 28 Monate) bestand kein signifikanter Unterschied. (B) Kaplan-Meier-Schätzungen der Überlebensdauer stratifiziert nach IO gefolgt von einer GEM-Monotherapie versus alleiniger GEM-Monotherapie. Eine IO gefolgt von einer GEM-Monotherapie erbrachte im Vergleich zur alleinigen GEM-Monotherapie eine signifikant verlängerte Überlebensdauer (GEM, 29 Monate; IO gefolgt von GEM, nicht erreicht).

Uchida H, Obinata D, Takada S, et al. 2023. Real-world retrospective review of monotherapy following platinum-based chemotherapy for metastatic urothelial cancer. J Int Med Res 51: 3000605231173319.

Fallbericht: Blasenkrebs mit Metastasen im Rektum

Pembrolizumab kombiniert mit Bestrahlung des Beckens

Blasentumore metastasieren normalerweise in die regionalen Lymphknoten, die Leber, die Lungen und den Knochen. Andererseits können sie den distalen Gastrointestinaltrakt durch direkte Invasion einbeziehen. Dennoch kommt die Metastasierung per continuitatem nur vereinzelt vor. Die selten vorkommenden Metastasen im Rektum eines Urothelkarzinoms (UC) haben bei Behandlung mit Gemcitabin und Cisplatin (GC)-Chemotherapie, Strahlentherapie und totaler Beckeneviszierung eine schlechte Prognose. Dementsprechend war bislang kein längerfristiges Überleben verzeichnet worden. Allerdings gab es für diese spezifische Bedingung bis dato keinen Erfahrungsbericht über die Effektivität der Therapie mit Pembrolizumab.

Ein 67-jähriger männlicher Patient mit einem invasiven Blasen tumor hatte sich nach einer neoadjuvanten GC-Chemotherapie der roboterassistierten radikalen Zystektomie und einem Ileum-Conduit unterzogen. Der pathologische Befund ergab ein hochgradiges UC, pT4a, mit negativem Schnittrand. Der Patient erschien am 35. Tag nach der Operation mit einem paralytischen Ileus aufgrund einer bedrohlichen rektalen Stenose. Er unterzog sich einer Kolostomie. Metastasen im Rektum

bestätigten sich im pathologischen Befund einer rektalen Biopsie

Die retrospektive Untersuchung des CT-Scans nach neoadjuvanter GC-Therapie zeigte, dass bereits eine leichte Verdickung der Rektumwand zu erkennen war. Diese ließ sich als Krankheitsprogression unter der neoadjuvanten GC-Chemotherapie interpretieren. Daher wurde als Zweitlinientherapie ein Immuncheckpoint-Inhibitor gewählt. Der Patient begann mit Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen und eine Beckenbestrahlung mit der Gesamtdosis

von 45 Gy. Nach vier Zyklen mit Pembrolizumab ließen die analen Schmerzen nach und der CT-Scan zeigte keine Exazerbation der Metastasen im Rektum. Alles wies auf eine stabile Krankheit hin. Die Rektalmetastasen blieben kontrolliert auf dem Status einer stabilen Krankheit. Zehn Monate nach Beginn der Behandlung mit Pembrolizumab waren keine unerwünschten Ereignisse aufgetreten. *Red.* ◀

Nagahisa C, Iizuka J, Kobari Y, et al. 2023. Efficacy of combined pembrolizumab and pelvic radiotherapy for bladder cancer with rectal metastases. *In vivo* 37:912–915.

- Bei einem Urothelkarzinom mit Metastasen im Rektum kann Pembrolizumab in Kombination mit Strahlentherapie eine alternative Behandlungsoption sein.

Anzeige

Anzeige

Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom Langfristige Ergebnisse mit Pembrolizumab plus Olaparib

Pembrolizumab und Olaparib haben bei Patienten mit zuvor behandeltem metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC) als Einzelsubstanzen jeweils Aktivität demonstriert. Aktuell wurden langfristige Ergebnisse zu Sicherheit und Effektivität von Kohorte A der Phase-1b/2 Studie KEYNOTE-365 berichtet.

• Das Sicherheitsprofil von Pembrolizumab plus Olaparib entsprach den Profilen der Einzelsubstanzen.

• Diese Kombination erreichte Antitumoraktivität bei nicht molekular selektierten Patienten mit Docetaxel-vorbehandeltem mCRPC.

In Kohorte A der Phase-1b/2-Studie KEYNOTE-365 waren Patienten mit nicht nach molekularen Gesichtspunkten selektierten, mit Docetaxel-vorbehandeltem mCRPC aufgenommen worden. Ihre Krankheit war innerhalb von 6 Monaten nach dem Screening progredient geworden. In 102 Fällen erfolgte die Behandlung mit Pembrolizumab i.v. (200 mg alle 3 Wochen) plus Olaparib oral zweimal täglich (400-mg-Kapsel oder 300-mg-Tablette).

Primäre Endpunkte waren die Sicherheit sowie die PSA- und die objektive Ansprechrate (ORR). Letztere wurden von einem verblindeten unabhängigen zentralen Review (BICR) gemäß RECIST Version 1.1 beurteilt. Zu den sekundären Endpunkten zählten das radiographische progressionsfreie

Überleben (rPFS) und das Gesamtüberleben (OS).

Effektivitätsdaten

Bei Patienten mit einer PSA-Messung zu Baseline betrug die bestätigte PSA-Ansprechrates 15% (15/102) und 19% (11/59) bei Patienten mit RECIST-messbarer Krankheit in der Gesamtpopulation. Eine Reduktion des PSA hatten insgesamt 102 Patienten; davon 51 (50%) und 19 (19%) $\geq 50\%$ (bestätigt oder nicht bestätigt); **Abb.**). Die mediane Zeit bis zur bestätigten PSA-Progression betrug 4,0 Monate. Die PSA-Ansprechrates war über die Subgruppen wie mit PD-L1- und homologer Rekombinations-Reparatur (HRR)-Mutation weitgehend übereinstimmend – wenn auch teilweise bei geringer Patientenzahl.

Bei Patienten mit RECIST-messbarer Krankheit erzielte die BICR-bestimmte ORR 8,5% (fünf Komplettremissionen). Von allen 102 behandelten Patienten erreichten 26% die Krankheitskontrollrate (DCR). Bei 34 Patienten (58%) mit RECIST-messbarer Krankheit kam es zu einer Verkleinerung der Zielläsionen (bestätigt oder nicht bestätigt); in 11 Fällen $>30\%$. Die mediane Ansprechdauer was 24 Monate und 75% der Responder sprachen nach 12 Monaten weiterhin an.

Als medianes rPFS wurden bei den 102 behandelten Patienten 4,5 Monate bestimmt. Die rPFS-Rate von 6 und 12 Monaten betrug 47% bzw. 27%. Das mediane OS erreichte 14 Monate. Als OS-Rate von 6 und 12 Monaten wurde 80% bzw. 56% registriert. Das mediane rPFS betrug in der PD-L1-positiven und der PD-L1-negativen Subgruppe 4,1 bzw. 5,2 Monate. Das mediane OS betrug entsprechend 10 bzw. 18 Monate.

Sicherheit

Alle 102 behandelten Patienten erlitten zumindest irgendein unerwünschtes Ereignis (uE). Bei 74 Patienten (73%) waren es uE der Grade 3–5. Behandlungsbezogene uE betrafen 93 Fälle (91%); davon 17 Patienten mit Grad 1, 27 mit Grad 2 und 49 mit Grad 3–5. In 19 Fällen wurde die Behandlung behandlungsbedingt abgebrochen. Sechs Tode waren uE-bedingt; zwei davon (Myokardinfarkt und nicht bekannte Ursache) wurden der Behandlung zugeschrieben. *Red. ◀*

Yu EY, Piulats JM, Gravis G, et al. 2023. Pembrolizumab plus olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: Long-term results from the phase 1b/2 KEYNOTE-365 cohort A study. *Eur Urol* 83:15–26.

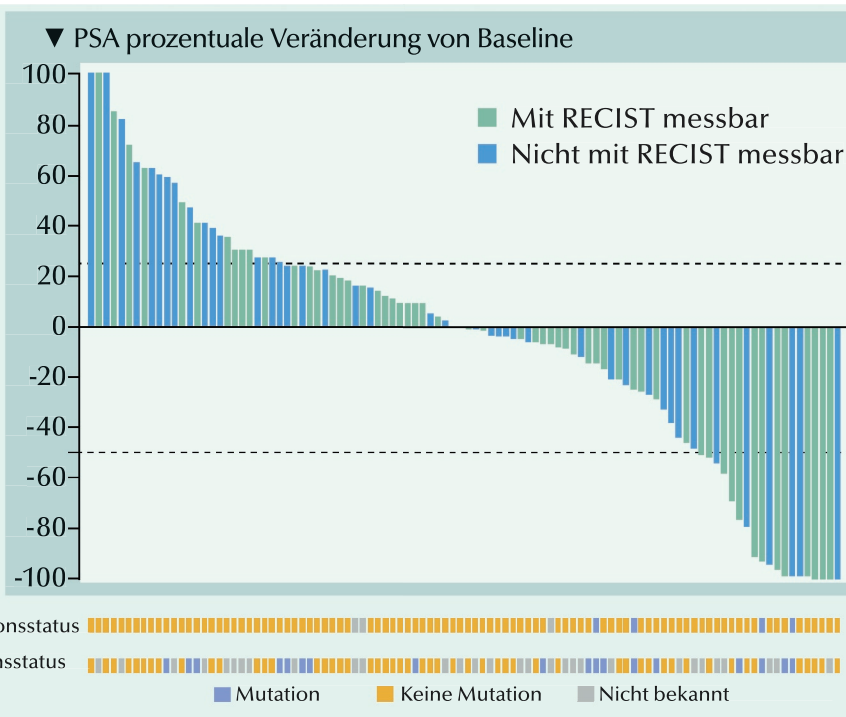


Abb.: Prozentuale Veränderung des Serum-PSA von Baseline (nach RECIST bestätigt und nicht bestätigt). HRR = Keimbahn- oder somatische homologe Rekombinations-Reparatur.

Anzeige

Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom Bipolare Androgentherapie mit Olaparib

Bei der bipolaren Androgentherapie (BAT) erfolgt ein schneller Wechsel der Testosteron (T)-Konzentration zwischen nahe Kastrat- und supraphysiologischen Spiegeln. Das hatte sich bei metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC) als vielversprechend erwiesen. Die klinischen Effekte dieser Therapiemodalität könnten durch Herbeiführen eines DNA-Schadens vermittelt sein. Aus präklinischen Studien lässt sich ein Synergieeffekt mit PARP-Inhibitoren ableiten.

• Die bipolare Androgentherapie mit Olaparib steht im Zusammenhang mit einer hohen Ansprechrate und langem progressionsfreien Überleben.

• Der klinische Benefit wurde ungeachtet des Mutationsstatus von Genen der homologen Rekombinationsreparatur festgestellt.

In der Open-label-Studie der Phase II wurde bei Patienten mit asymptomatischem mCRPC, die unter Abirateron und/oder Enzalutamid progredient geworden sind, die klinische Aktivität von BAT (T-Cypionat/Enantat 400 mg alle 28 Tage) und anhaltender Androgendeprivation plus Olaparib bewertet. Geplant war eine Rekrutierung von 30 Patienten mit mCRPC nach Abirateron und/oder Enzalutamid (gleicher Anteil mit und ohne Mutation in Genen der homologen Rekombinationsreparatur [HRR]). Das Primärziel war es, die Rate des PSA50-Ansprechens (PSA-Abfall $\geq 50\%$ von Baseline) nach 12 Wochen zu bestimmen.

Effektivitätsdaten

Die ITT-Kohorte umfasste insgesamt 36 Patienten, von denen 6 keine 12-monatige Behandlungsphase absolviert haben. In die Analyse der Ansprechrate gingen daher 30 Patienten

ein, von denen 16 im Tumor Mutationen der an der HRR beteiligten Gene aufwiesen (d.h. HRR-defizient), während das in 14 Fällen nicht der Fall war (d.h. HRR-intakt).

Von den 30 Patienten hatten 53% nach 12 Wochen ein PSA50-Ansprechen (Abb. A). In 13 Fällen lag eine per RECIST v1.1 messbare Krankheit vor. Sie waren für das radiographische Ansprechen auswertbar. Bei insgesamt 7/13 (54%) ließ sich ein radiographisches Ansprechen nachweisen (d.h. komplett oder partial); zwei davon waren komplettes Ansprechen (Abb. B). Zwischen der HRR-defizienten vs. der HRR-intakten Kohorte bestand beim PSA50 und dem radiographischen Ansprechen kein signifikanter Unterschied (Abb. 1A/B).

Für die ITT-Kohorte, betrug das mediane Follow-up für das PSA-progressionsfreie Überleben (PFS) 20 Monate (Interquartilbereich [IQR] 6,2 bis nicht erreicht). Für das klinisch/

radiographische PFS waren es 19 Monate (IQR 16 bis 22), und für das Gesamtüberleben (OS) waren es 29 Monate (IQR 20 bis 37). Das mediane PSA-PFS erreichte in der ITT-Kohorte 7 Monate. Beim medianen klinisch/radiographischen PFS waren es 13 Monate und beim medianen OS 26 Monate. In der das Ansprechen bewertbaren Kohorte gab es keinen signifikanten Unterschied des PSA-PFS oder des klinisch/radiographischen PFS zwischen der HRR defizienten vs. der HRR intakten Kohorte. Das OS unterschied sich zwischen den Subgruppen marginal ($p=0,07$).

Sicherheit und Lebensqualität

Die Behandlung wurde im Allgemeinen gut vertragen. Die meisten unerwünschten Ereignisse (uE) waren niedergradig. Die am häufigsten vorkommenden behandlungsbezogenen uE (bbuE) (d.h. zumindest möglichst Studienmedikament-bezogen) waren gastrointestinal bedingt und Fatigue. Fünf Patienten hatten ein bbuE vom Grad ≥ 3 , darunter ein Schlaganfall (Grad 4) und ein Myokardinfarkt (Grad 5). Nach einer Abänderung, die den Ausschluss bei einem Myokardinfarkt in der Anamnese vorsah, wurden keine weiteren kardiovaskulären uE verzeichnet. Nach 12 Wochen waren keine signifikanten Veränderungen im Blutbild aufgetreten. Die Lebensqualität blieb im Studienverlauf erhalten. Der Score für die erektile Funktion verbesserte sich über mehrere Zeitpunkte.

Red. ◀

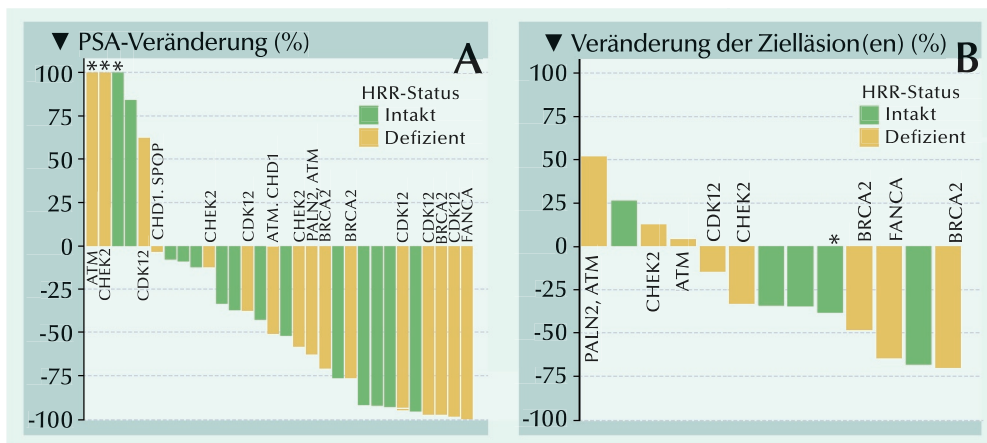


Abb.: Wasserfall-Plots der Veränderungen des PSA und des radiographischen Ansprechens. (A) Maximaler PSA-Rückgang im Verlauf der Studie bei Patienten, die zumindest 12 Behandlungswochen abgeschlossen haben [n=30]. *PSA-Veränderungen >100% wurden bei 100% trunziert. PSA50-Ansprechen zu irgendeinem Studienzeitpunkt trat bei 10/16 (63%) der Patienten mit HRR-defizientem Tumor gegenüber bei 6/14 (43%) mit HRR-intaktem Tumor. *PSA-Veränderungen >100% wurden bei 100% trunziert. (B) Radiographisches Ansprechen bei Patienten mit messbarer Krankheit nach RECIST v1.1. Ein radiographisches Ansprechen trat bei 4/8 (50%) der Patienten mit HRR-defizientem Tumor gegenüber bei 3/5 (60%) der Patienten mit HRR-intaktem Tumor auf. *Patient hatte ein partielles Ansprechen bei seinen Lymphknotenmetastasen, doch progressive Krankheit bei den Knochenmetastasen.

Schweizer MT, Gulati R, Yezefski T, et al. 2023. Bipolar androgen therapy plus olaparib in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis 26:194–200.

Anzeige

IV. Androgenrezeptor-Achse unter Kastrationsresistenz

Tumorwachstum trotz eines Serum-Testosteronspiegels auf Kastrationsniveau

Lässt sich das Tumorwachstum allein durch Supprimierung des Serum-Testosteronspiegels mittels konventioneller Androgendeprivationstherapie nicht länger aufhalten, ist in der Krankheit ein fortgeschrittenes Stadium eingetreten. Demzufolge ist diese Kastrationsresistenz durch das Ansteigen der PSA-Werte oder die Krankheitsprogression unter einer suffizienten antiandrogenen Therapie definiert (Miller, 2011).

Auch laut Definition des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC) nach den EAU–ESTRO–SIOG*–Richtlinien wird davon ausgegangen, dass es trotz eines sich weiterhin auf Kastrationsniveau bewegenden Serumtestosterons (<50 ng/dl bzw. 1,7 nmol/l) zur Progression gekommen ist. Dessen biochemischer Nachweis erfolgt über drei, im Abstand einer Woche aufeinanderfolgende PSA-Anstiege, die zu zwei 50%-igen Erhöhungen des PSA-Spiegels über den Nadir von >2 ng/ml führen. Als radiologische Progression stellt sich das Auftreten neuer Läsionen dar:

Im Rahmen der Entwicklung von Kastrationsresistenz geht das Prostatakarzinom von der „endokrinen Phase“, in der es zumeist auf Androgendeprivation gut anspricht, in eine stark autark geprägte „para-/autokrine Phase“ über.

Entweder zwei oder mehr neue Metastasen auf dem Knochenscan oder eine Weichteilläsion nach RECIST (Cornford et al., 2017).

Entstehung von Kastrationsresistenz

An der zu Wachstum führenden Entwicklung von CRPC sind sowohl androgenabhängige als auch androgenunabhängige Signalwege beteiligt. Das betrifft zum einen unmittelbar AR-abhängige Mutationen wie die Amplifikation oder ein Funktionszuwachs der AR, die Entwicklung funktioneller Spleißvarianten sowie die posttranslationelle Regulation und pro-onkogene Modulation bei exprimierten AR-Koaktivatoren versus AR-Korepressoren. In die Fraktion androgenunabhängiger Reaktionspfade gehören Signalübertragungswege wie RAS/MAP-Kinase, TGF- β /SMAD, JAK/STAT der FGF-aktivierte Signalweg sowie der Wnt- β -Cate-

nin- und der Hedgehog-Signalweg. Auch Zelladhäsionsmoleküle und G-Protein-gekoppelten Rezeptoren spielen eine Rolle (Crowley et al., 2021).

Die Entwicklung von kastrationsresistentem Prostatakrebs lässt sich anhand des DNA-Hypermethylierungsprofils vorhersagen (Angulo et al. 2016). Dabei steht die Gen-Hypermethylierung bei Patienten unter einer Hormontherapie mit der Krankheitsprogression im Zusammenhang. Der Grad der Gen-Methylierung kann als Marker für das Ansprechen auf die Behandlung genutzt werden.

Reaktivierung der Androgenrezeptor-Achse unter Kastrationsresistenz

Mit dem Fortschreiten von lokalisiertem Prostatakrebs sprechen die Patienten mehrheitlich zunächst auf eine Androgendeprivationstherapie (ADT) an. Doch aufgrund der Entwicklung von Kastrationsresistenz erleiden sie letztlich unweigerlich ein Rezidiv mit fataler Prognose. Kennzeichnend für diese Entwicklung ist die aberrante Reaktivierung der Androgenrezeptor (AR)-Transaktivierungsfunktion. Dabei kommt es zu Umorientierungen auf der Ebene tumoraler Androgenquellen und einer Vielfalt an Modifikationen im Bereich der AR-Signalkaskade (Mostaghel et al., 2014; Obinata et al., 2020; Ehsani et al., 2021; Han et al., 2022; Singh et al., 2023).

Im hormonnaiven Stadium finden sich Zellen des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms

Cheng et al. (2022) isolierten in hormonnaivem Prostatakrebs eine kleine Subpopulation Zellen mit intrinsischen Eigenschaften von Kastrationsresistenz. Sie verwendeten hierfür frische Tumorproben von Patienten bevor diese mit einer ADT begonnen hatten und somit noch kein Selektionsdruck geherrscht hat. Diese wenigen bereits vorhandenen kastrationsresistenten Zellen können unter einer ADT schnell anwachsen, so dass es zur Entwicklung von CRPC kommt. Doch auch wenn es verlockend erscheint, in der Praxis bei Prostatakrebs schon sehr frühzeitig mit der Bekämpfung aggressiver Zellpopulationen beginnen zu können, ist dieser Weg noch mit einem Berg an Forschungsarbeit gepflastert (Ali & Baena, 2022).

*) EAU European Association of Urology (EAU) – European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO) – International Society of Geriatric Oncology (SIOG)

Reaktivierung der Androgenrezeptor-Transaktivierungsfunktion

Mit Auslaufen der „endokrinen Phase“ des Prostatakarzinoms, in der der Tumor auf die Androgen-Suppression mittels konventioneller endokriner Behandlungsstrategien (Kastration, Gonadotropin-Releasing-Hormon [GnRH]-Agonisten/Antagonisten allein oder in Kombination mit Androgen-Blockade) anspricht, endet jedoch nicht die Abhängigkeit des Tumorstadiums von Androgen-generierten Signalen (Kahn et al., 2014).

Im Rahmen der Entwicklung von Kastrationsresistenz geht das Prostatakarzinom von einer überwiegend „endokrinen Phase“, in der es zumeist auf die Supprimierung testikulärer Testosterone mittels herkömmlicher Androgendeprivationstherapien gut anspricht, in eine stark autark geprägte „para-/autokrine Phase“ über, in der so genannte neue Hormontherapien, die wie Abirateron die Androgensynthese oder wie Enzalutamid, Apalutamid und Darolutamid die AR-Signalübertragung inhibieren (gemeinsam als Androgenrezeptor-Signalinhibitoren [ARSI] bezeichnet) zum Einsatz kommen.

Im Verlauf der Androgendeprivation kommt es in den Tumorzellen zu molekularen Modifikationen, die die AR-Signalkaskade in aberranter Form aktivieren. An der abweichenden Aktivierung der AR-Signaltransduktion in kastrationsresistentem Prostatakrebs sind eine Reihe Mechanismen beteiligt wie die Erschließung alternativer Androgenquellen, die AR-Gen-Amplifikation und AR-Überexpression, Einflüsse auf die Regulation der AR-Transkriptionsaktivität, AR-Mutationen, die Expression konstitutiv aktiver AR-Varianten und die so genannte Bypass-Aktivierung des AR (Yuan et al., 2014; Chandrasekar et al., 2015; Shiota et al., 2022)

Aberrante Expression, Regulation und Aberration des Androgenrezeptors

AR-Amplifikation und Überexpression: Zur AR-Überexpression in Tumorzellen kommt es in der Hauptsache durch eine AR-Gen-Amplifikation. Eine AR-Überexpression kann aber auch als Reaktion auf Androgenentzug interpretiert werden, da Androgene normalerweise die AR-Transkriptionsaktivität in den Epithelzellen der Prostata supprimieren (Jernberg et al., 2017).

Hypersensitivität: Charakteristisches Merkmal des CRPC ist die Reaktivierung der AR-Signalachse, die sich durch progressives Ansteigen des Serum-PSA-Spiegels bemerkbar macht. Auf Kastrationsniveau supprimierte systemische Serum-Testosteronspiegel bewirken bei einer Amplifikation des AR-Gens und Überexpression des AR-Proteins eine erhöhte Androgen-Sensitivität (Chen et al., 2004; Taylor et al., 2010). In In-vitro-Untersuchun-

gen mit den kastrationsresistenten Zellen benötigten die Expression androgenabhängiger Gene und die Wachstumsstimulierung eine um vier Größenordnungen geringere Konzentration an Dihydrotestosteron als die androgenabhängigen Prostatakrebs-Zellen. Zugleich waren AR vermehrt im Zellkern lokalisiert, und ihre Stabilität war erhöht (Gregory et al., 2001). Anhand umfangreichen Indizienmaterials ließ sich belegen, dass in den meisten CRPC alle wesentlichen Elemente des AR-Zistroms reexprimiert sind (Wang & Koul, 2017).

AR-Koregulatoren: Koregulatoren der AR-Transkriptionsaktivität üben eine Vielfalt biologischer Funktionen aus, die an der Feinabstimmung der AR-Aktivität beteiligt sind (Heemers & Tindall, 2005). Sowohl Koaktivatoren als auch Korepressoren regulieren die AR-vermittelte Transkriptionsaktivität. Ihre abweichende Expression oder Aktivität begleiten unter hormonablativen Therapien das Fortschreiten von Prostatakrebs zur Kastrationsresistenz (Agoulnik et al., 2005).

AR-Mutanten: Bei Patienten mit Prostatakrebs im Frühstadium finden sich AR-Mutationen in nur geringer Zahl bis zu 4% (Newmark et al., 1992). Die Häufigkeit nimmt allerdings bei den Tumoren im späteren/kastrationsresistenten Stadium auf 10-20% zu (Taplin et al., 2003). Das führte zu der Auffassung, dass die Entstehung von AR-Mutationen ein häufig vorkommender Mechanismus ist, mit dem Prostatakrebszellen Androgen-unabhängige Eigenschaften annehmen können. Die mit dem Fortschreiten des Tumorstadiums einhergehende Zunahme von AR-Mutanten gilt als eine maßgebliche Triebfeder für Kastrationsresistenz (Taplin et al., 2003). Mutationen sind in der Lage, die Funktionalität des Androgenrezeptors zu verändern und so auch die Wirksamkeit von Antiandrogenen zu beeinträchtigen (Jernberg et al., 2017).

Progesteron-aktivierte AR-Mutante T878A/T877A: Bei CRPC-Patienten wird bei der Behandlung mit dem CYP17A1-Inhibitor Abirateron die Synthese von Androgen-Präkursoren deutlich gesenkt. Andererseits begünstigt das die Bildung von Progesteron, das die gegen Abirateron resistente AR-Mutante T878A aktiviert. In diesem Zusammenhang untersuchten Chen et al. (2015), ob bei Behandlung mit dem CYP17A1-Inhibitor eine Selektionierung hinsichtlich Progesteron-aktivierter AR-Mutanten nachzuweisen ist. Sie fanden die T878A-Mutante in Metastasenbiopsien bei drei von 18 CRPC-Patienten mit progredienter Krankheit unter Abirateron- oder Ketokonazol-Behandlung (Chen et al., 2015).

AR-L702H: Eine weitere Punktmutation AR-L702H wurde bei Patienten nachgewiesen, die exogene Glukokortikoide erhielten. Sie wurde auch bei Patienten-

beschrieben die mit Abirateron zusammen mit Dexamethason oder Prednison behandelt wurden. Die AR-Mutante ließ sich mit Prednisolon inhibieren und wurde durch Enzalutamid nicht inhibiert Carreira et al., 2015).

Intratumorale Androgensynthese durch Aktivierung des „Backdoor Pathway“

Bei konventioneller ADT können die um ~95% abgesenkten Serum-Testosteronspiegel nicht mit einer ähnlich hohen Androgenablation im Mikromilieu der Prostata gleichgesetzt werden (Geller et al., 1987). Untersuchungen an gesunden Probanden und mit Prostatektomie-Proben nach adjuvanter ADT ergaben eine ~75%ige Reduzierung der Androgene im Prostatage-webe. Das lässt darauf schließen, dass die androgen-abhängige Genexpression bei standardmäßiger Andro-gendeprievation nicht lückenlos supprimiert ist. Trotz auf Kastratniveau abgesenkter Serum-Testosteronspiegel waren die Spiegel der mRNA-Transkripte zahlreicher Androgen-regulierter Gene (AR, PSA, prostatisc he saure Phosphatase (PAP), Homöobox-Protein Nkx-3.1, Seladin 1, Kallikrein-2 und PMEPA1) bei Patienten mit kurzfristiger Androgendeprievation nicht deutlich ver-ändert (Mostaghel et al., 2007).

Bei Prostatakrebs ist die Progression zur Kastrations-resistenz mit der Umstellung der Androgen-Biosynthese in den Tumorzellen verbunden (Cai and Balk, 2011).

In Metastasen aus Weichteilgewebe von CRPC-Patien-ten wurden für Testosteron und DHT-Konzentrationen von 0,74 ng/g bzw. 0,25 ng/g gemessen (Montgome-ry et al. 2008). Parallel zum Anstieg der Androgen-spiegel wurde in Gen-Expressionsstudien die signifi-kant erhöhte Expression von Enzymen nachgewiesen, durch die die Umwandlung schwacher adrenaler Androgene in Testosteron und DHT katalysiert wird. Das betrifft in der Prostata insbesondere die 17β-Hydroxy-dehydrogenase Typ 5 (HSD17B5 auch als AKR1C3 be-zeichnet) und die HSD3B2 (Stanbrough et al. 2006). In diesem Zusammenhang war auch nachgewiesen worden, dass kastrationsresistenter Prostatakrebs von der Signaltransduktion aktiver Androgene abhängt, die aus der intrakrinen Umwandlung zirkulierender Androgen-Vorläufer aus den Nebennieren herrühren (Ti-tus et al. 2005).

Während der intratumoralen De-novo-Androgen-synthese gegenüber den zirkulierenden adrenalen Androgenen – aufgrund des unterstellten Fehlens der da-für erforderlichen Enzymausstattung – zunächst ein untergeordneter Rang eingeräumt wurde (Hofland et al., 2010), ermittelten Sakai et al. (2016) dem zu-wider, dass die Prostata aufgrund ihrer Enzymausstattung in normalem, in hyperplasiertem, in Adenokarzinom- und in CRPC-Gewebe zur De-novo-Synthese von Tes-tosteron und/oder zur Metabolisierung adrenaler Androgene offenbar sehr wohl befähigt ist (Abb. 1): Die vier Schlüsselenzyme, um Testosteronsynthese vom Cholesterin ausgehend zu synthetisieren, wurden in circa 82% der BPH-Proben, in 59% Adenokarzi-nome, in 40% der normalen Gewebe und 34% der CRPC koexprimiert.

AKR1C3 im Androgenmetabolismus

Nach der Entwicklung von Kastrationsresistenz ließ sich im Tumor eine deutlich erhöhte (5,8-fache) Ex-pression des AR sowie von zahlreichen den Andro-genmetabolismus regulierenden Genen nachweisen. Darunter ist es insbesondere die Aldo-Keto-Reduktase AKR1C3 (auch als 17β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase [17β-HSD] Typ 5 bezeichnet), die in der Prostata die Reduktion von adrenalem Androstenedion zu Testos-teron und 5α-Dihydrotestosteron katalysiert. Von den Enzymen, die bei CRPC-Patienten sowohl im Tumor als auch in Weichteilmetastasen an der Androgenbi-osynthese mitwirken, ist AKR1C3 eines der auf RNA- und Proteinebene am meisten hochregulierten (Stan-brough et al., 2006). Es hat offenbar den wichtigsten Einfluss auf die Resistenz gegenüber Androgenrezeptor-Signalinhibitoren (Penning et al., 2020).

Neben der zentralen Rolle in der Androgenbiosynthe-se der Prostata ist die AKR1C3 auch an der Entwicklung

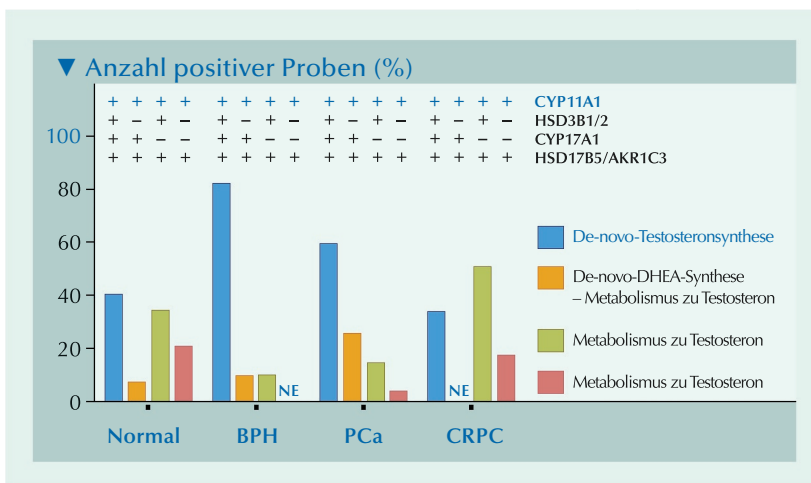


Abb. 1: Qualitative Analysen der Koexpression wesentlicher steroidogener Enzyme (CYP11A1, HSD3B1/2, CYP17A1 und HSD17B5/AKR1C1) in Biopsien von normaler Prostata, benigner Prostatatyperplasie (BPH), Prostatakrebs (PCa) und kastrationsresistentem Prostatakrebs (CRPC). Die Säulen repräsentieren den prozentualen Anteil der Proben, der über das Potenzial zur De-novo-Testosteronsynthese, De-novo-DHEA-Synthese sowie zur Metabolisierung von DHEA oder Androstendion zu Testosteron verfügt. Die beiden als „Metabolismus zu Testosteron“ betitelten Säulen vertreten Proben, denen entweder CYP17A1 oder sowohl CYP17A1 als auch HSD3B1/2 fehlen. Sie sind beide daher nur in der Lage, Zwischenprodukte in Testosteron zu metabolisieren. NE = nicht entdeckt (Sakai et al. 2016).

Anzeige

von CRPC beteiligt. Ihre Inhibition wird beim CRPC als potentiell therapeutisch verwendbar betrachtet (Stanhrough et al., 2006; Adeniji et al., 2013).

Die AKR1C3-Expressionsrate wurde in Prostata-nadelbiopsien von 60 Männern immunhistochemisch bestimmt. Normales Prostataepithel, benigne Prostatahyperplasie und prostatistische intraepithelialer Neoplasie (PIN) zeigten eine geringe AKR1C3-Immunreaktivität. Die optische Dichte nahm in den Biopsiestanzen mit ansteigendem Gleason-Grad des Tumors allmählich zu. Die positive Korrelation der AKR1C3-Expressionsrate mit ansteigendem Gleason-Grad deutet auf die Eignung als Biomarker für die Progression von Prostatakrebs hin (Tian et al., 2014).

Überwindung von Resistenz gegenüber Hormontherapien durch AKR1C3-Inhibition

Die erhöhte Expression von AKR1C3 steht bei Prostatakrebs-Patienten mit Progression und Aggressivität der Krankheit im Zusammenhang (Liu et al., 2017). In diesem Zusammenhang wiesen Liu et al. (2015) anhand einer globalen Genexpressionsanalyse nach, dass in humanen Prostatakrebs-Zelllinien wie auch Xenograft-Tumoren bei Resistenz gegenüber Enzalutamid verschiedene Reaktionswege der Androgenbiosynthese aktiviert sind. Eine besondere Rolle spielt dabei die signifikant erhöhte Expression der AKR1C3, die die Umwandlung der Androgenvorläufer 4-Androstene-3,17-dione und 5 α -Androstane-3,17-dione in die potenten Androgenrezeptorliganden Testosteron bzw. 5 α -Dihydrotestosteron katalysiert (Liu et al., 2015). Erhöhte Expressionsraten der AKR1C3 wurden

auch in Prostatakrebszellen nachgewiesen, die infolge chronischer Behandlung mit Abirateron gegenüber dem CYP17-Inhibitor resistent geworden waren (Liu et al., 2017). Bei Behandlung der gegen Enzalutamid und/oder Abirateron resistenten Prostatakrebszellen mit dem AKR1C3-Inhibitor Indomethacin kam es zur Wiederherstellung des Ansprechens auf Enzalutamid und Abirateron (Liu et al., 2015; 2017).

Androgenrezeptor-Spleißvarianten

Der Androgenrezeptor (AR) ist ein 110 kDa ligandenaktivierter nukleärer Transkriptionsfaktor, dessen Gen auf dem langen Arm des X-Chromosoms lokalisiert ist. Die mRNA setzt sich nach dem Spleißen der Prä-mRNA aus acht kanonischen Exons zusammen (Abb. 2). Seine modulare Organisation hat der AR mit anderen Steroidrezeptoren gemeinsam. Er setzt sich aus der N-terminalen Domäne (NTD), der zentralen DNA-Bindungs-Domäne (DBD) und der C-terminalen Ligandenbindungsdomäne zusammen. Bei Untersuchungen mit der humanen Prostatakrebszelllinie 22Rv1 wurde ermittelt, dass durch aberrantes Spleißen des AR-Genes eine Trunkierung des Rezeptors bewirkt wird (Dehm, 2008). Hierdurch fehlt den verkürzten Rezeptoren die Ligandenbindungsdomäne. Dabei handelt es sich um konstitutiv aktive AR-Varianten, bei denen davon auszugehen war, dass sie ohne die Ligandenbindungsdomäne einen Androgenentzug unterlaufen (Dehm, 2008).

In kürzester Zeit wurde eine Reihe unterschiedlicher trunkierter AR-Varianten entdeckt (Guo, 2009; Hu 2009). Bei den meisten der etwa 20 AR-Varianten fehlte die C-terminale Region mit der Liganden-

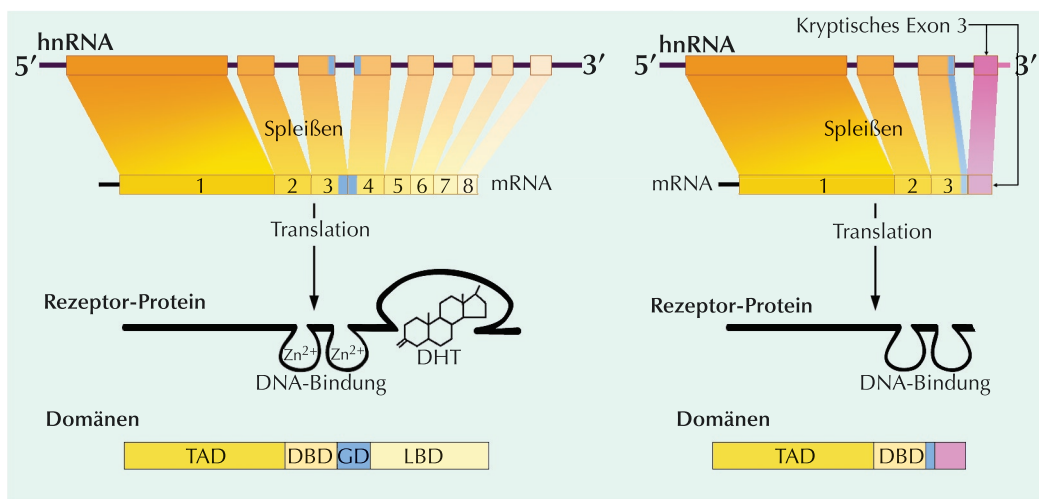


Abb.2: Das Androgenrezeptor (AR)-Gen enthält acht Exons, die nach Transkription in mRNA und Spleißen miteinander verbunden sind. Das große Exon 1 umfasst die Transaktivierungsdomäne (TAD). Die Exons 2-8 kodieren für die DNA-Bindungsdomäne (DBD), die Gelenkdomäne (GD) und die Ligandenbindungsdomäne (LBD).

Anzeige

bindungsdomäne. Darunter war auch die Variante 7 (AR-V7), die als weitestgehend exprimierte und am besten charakterisierte Variante gelten kann. Diese Variante unterscheidet sich vom normalen Androgenrezeptor durch einen aus 16 Aminosäuren bestehenden, Proteinbaustein (CE3), der die Bindungsstelle für Androgene ersetzt.

Pilotstudien zur ARSI- und Docetaxel-Resistenz bei AR-V7-positiven Patienten

In einer Pilotstudie war davon ausgegangen worden, dass der Nachweis von ARV7-mRNA in zirkulierenden Tumorzellen (CTC) bei CRPC-Patienten mit Resistenz gegenüber Enzalutamid und Abirateron verbunden ist. Bei je 31 CRPC-Patienten wurde zu Behandlungsbeginn mit Abirateron und Enzalutamid der ARV7-Status mittels RT-PCR bestimmt. Es wurde negativ versus positiv unterschieden und ein Abgleich mit verschiedenen Überlebensparametern vorgenommen (Antonarakis, 2014).

Im Abirateron und Enzalutamid-Arm waren CTC bei 6/31 bzw. 12/31 der Patienten ARV7-positiv. Ein PSA-Ansprechen wurde bei 32% der Patienten im Enzalutamid-Arm und bei 55% der Patienten im Abirateron-Arm registriert. Dabei war in beiden Kohorten niemand darunter, der positiv auf AR-V7 getestet worden war. Das durch PSA definierte wie auch das klinisch oder radiographisch definierte PFS sowie das OS waren in beiden Behandlungsgruppen signifikant kürzer, wenn AR-V7-positive CTC nachgewiesen worden sind (jeweils $p < 0,001$) (Antonarakis et al., 2014).

Andererseits fanden Bernemann et al. (2017) anhand einer retrospektiven Analyse des Ansprechens von 21 CRPC-Patienten mit auf AR-V7 positiv getesteten CTC, dass CRPC-Patienten mit ARV7-positiven CTC nicht von vornherein als Non-Responder auf Abirateron und Enzalutamid einzustufen sind. Sie ermittelten in sechs Fällen bei den mit Enzalutamid oder Abirateron behandelten Patienten einen Benefit der ARSI-Behandlung. Bei vier Patienten betrug der PSA-Abfall $>50\%$. Daraus resultierte ein progressionsfreies Überleben (PFS) von 3,4 Monaten gegenüber 2,9 Monaten bei zwei Männern mit $<50\%$ PSA-Abfall. Daraus wurde geschlossen, dass AR-V7 positiv getesteten CRPC-Patienten ARSI nicht grundsätzlich vorenthalten werden sollten (Bernemann et al., 2017).

Im Folgenden war auch untersucht worden, ob bzw. inwieweit sich der ARV7-Status von CTC bei CRPC-Patienten mit einer Taxan-Chemotherapie auf Überlebensparameter auswirkt. Die Analyse dieser Studie umfasste 37 Patienten, die mit Docetaxel oder Cabazitaxel behandelt wurden. Der Nachweis von AR-V7

in CTC von Männern mit metastasiertem CRPC stand nicht im Zusammenhang mit primärer Resistenz gegenüber einer Taxan-Chemotherapie. Das spiegelte sich auch in den Ergebnissen vorausgegangener Studien wider, in denen Taxane bei ARV7-positiven Männern effektiver zu sein schienen als die Therapie mit Enzalutamid oder Abirateron. Andererseits könnten Taxane und Enzalutamid oder Abirateron bei ARV7-negativen Männern vergleichbare Effektivität haben (Antonarakis et al., 2015).

Da Docetaxel hauptsächlich auf die Mikrotubulodynamik und die Mitose zielt, sollten spezifische Zusammenhänge zwischen AR-V7 und Mitoseregulation untersucht und geklärt werden, ob diese Aktivität bei der Docetaxelresistenz eine Rolle spielt. Die Begünstigung der Docetaxelresistenz durch AR-V7 erfolgt vorwiegend durch Spindelkontrollpunkt-Silencing und dem Ausstieg aus der Mitose als tetraploide Zellen – ein Prozess der als „mitotic slippage“ bekannt ist – da der Mitosetod die hauptsächliche Bestimmungsfaktor für die Toxizität von Docetaxel ist (Yu et al., 2021).

Aktivierung und Stabilisierung des Androgenrezeptors durch Phosphorylierung

An der Resistenz gegenüber konventioneller Androgen-deprivation kann eine erhöhte Aktivität der Zyklin-abhängigen Kinase-1 (cyclin-dependent kinase 1; CDK-1) beteiligt sein (Chen et al., 2006). Deren physiologische Funktion ist es, den Androgenrezeptor (AR) nach der Ligandenbindung durch Phosphorylierung zu stabilisieren und so seinen Abbau zu erschweren. Insbesondere gut untersucht ist die Phosphorylierung des Serinrests in Position 81 des AR (Ser-81), die zu einer erhöhten Expressionsrate des AR und zu erhöhter transkriptioneller Aktivität in den Prostatakrebszellen führt. Mit Inhibitoren der CDK-1 wie Roscovitin lassen sich die Phosphorylierung von Ser-81 des AR, die Expression des AR-Proteins und dessen transkriptionelle Aktivität in Prostatakrebszellen deutlich reduzieren (Chen et al., 2006).

Androgenrezeptoren ohne gebundenem Liganden verbinden sich mit einem Hitzeschock-Protein 90 (Hsp90)-Chaperon-Komplex und werden rasch abgebaut. Dagegen wird der AR durch die Bindung eines Androgens stabilisiert. Das beschleunigt die Dissoziation in den Nukleus und ermöglicht es dem AR, Koaktivatoren zu rekrutieren, die die Expression androgenregulierter Gene steigern (Chen et al., 2009).

Für die Bindung des AR an Chromatin und die Sensitivierung von Prostatakrebszellen gegenüber erniedrigten Androgenspiegeln ist dessen Stabilisierung durch die Phosphorylierung von Ser-81 erforderlich. Mittels CDK1-Inhibition ließ sich die schnelle Dihydrotesto-

steron-stimulierte Bindung von AR an das Chromatin verhindern (Chen et al., 2012). Bei Kastrationsresistenz steht die Phosphorylierung von Ser-81 im Zusammenhang mit der AR-Reaktivierung (Russo et al., 2018).

jfs ◀

- Adeniji AO, Chen M, M. Penning TM, 2013. AKR1C3 as a target in castrate resistant prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 137:136–149.
- Agoulnik IU, Vaid A, Bingman 3rd WE, et al. 2005. Role of SRC-1 in the promotion of prostate cancer cell growth and tumor progression. *Cancer Res* 65:7959–767.
- Ali A, Baena E, 2022. The Needle in the haystack: The presence of castrate-resistant prostate cancer cells in hormone-naïve prostate cancer. *Eur Urol* 81:456–457.
- Angulo JC, Andres G, Ashour N, et al. 2016. Development of castration resistant prostate cancer can be predicted by a DNA hypermethylation profile. *J Urol* 195:619–626.
- Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. 2014. ARV7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 371:1028–1038.
- Antonarakis ES, Lu C, Luber B, et al. 2015. Androgen receptor splice variant 7 and efficacy of taxane chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol* 1:582–591.
- Bernemann C, Schnoeller TJ, Luedeke M, et al. 2017. Expression of ARV7 in circulating tumour cells does not preclude response to next generation androgen deprivation therapy in patients with castration resistant prostate cancer. *Eur Urol* 71:1–3.
- Cai C, Balk SP, 2011. Intratumoral androgen biosynthesis in prostate cancer pathogenesis and response to therapy. *Endocr Relat Cancer* 18:R175–R182.
- Carreira S, Romane A, Goodall J, et al. 2015. Plasma AR and abiraterone-resistant prostate cancer. *Sci Transl Med* 6(254):254ra125
- Chandrasekar T, Yang JC, Gao AC, Evans CP, 2015. Mechanisms of resistance in castration-resistant prostate cancer. *Transl Androl Urol* 4:365–380.
- Chen CD, Welsbie DS, Tran C, et al. 2004. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med* 10:33–39.
- Chen S, Xu Y, Yuan X, et al. 2006. Androgen receptor phosphorylation and stabilization in prostate cancer by cyclin-dependent kinase 1. *PNAS* 103:15969–15974.
- Chen S, Kesler CT, Paschal BM, Balk SP, 2009. Androgen receptor phosphorylation and activity are regulated by an association with protein phosphatase 1. *J Biol Chem* 284:25576–25584.
- Chen S, Gulla S, Cai C, Balk SP, 2012. Androgen receptor serine 81 phosphorylation mediates chromatin binding and transcriptional activation. *J Biol Chem* 287:8571–8583.
- Chen EJ, Sowalsky AG, Gao S, et al. 2015. Abiraterone treatment in castration-resistant prostate cancer selects for progesterone responsive mutant androgen receptors. *Clin Cancer Res* 21:1273–1280.
- Cheng Q, Butler W, Zhou Y, et al. 2022. Pre-existing castration-resistant prostate cancer-like cells in primary prostate cancer promote resistance to hormonal therapy. *Eur Urol* 81:446–455.
- Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, et al. 2017 EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 71:630–642.
- Crowley F, Michelle Sterpi M, Buckley C, et al. 2021. A review of the pathophysiological mechanisms underlying castration-resistant prostate cancer. *Res Rep Urol* 13:457–472.
- Dehm SM, Schmidt LJ, Heemers HV, et al. 2008. Splicing of a novel AR exon generates a constitutively active androgen receptor that mediates prostate cancer therapy resistance. *Cancer Res* 68:5469–5477.
- Ehsani M, David FO, Baniahmad A, 2021. Androgen receptor-dependent mechanisms mediating drug resistance in prostate cancer. *Cancers* 13, 1534.
- Geller J, Liu J, Albert J, et al. 1987. Relationship between human prostatic epithelial cell protein synthesis and tissue dihydrotestosterone level. *Clin Endocrinol (Oxf)* 26:155–161.
- Gregory CW, Johnson RT Jr., Mohler JL, et al. 2001. Androgen receptor stabilization in recurrent prostate cancer is associated with hypersensitivity to low androgen. *Cancer Res* 61:2892–2898.
- Guo Z, Yang X, Sun F, et al. 2009. A novel androgen receptor splice variant is up-regulated during prostate cancer progression and promotes androgen depletion-resistant growth. *Cancer Res* 69:2305–2313.
- Han W, Liu M, Han D, et al. 2022. Exploiting the tumor-suppressive activity of the androgen receptor by CDK4/6 inhibition in castration-resistant prostate cancer. *Mol Ther* 30:1628–1644.
- Heemers HV, Tindall DJ, 2005. Androgen receptor coregulatory proteins as potential therapeutic targets in the treatment of prostate cancer. *Curr Cancer Ther Rev* 1:175–186.
- Hofland J, van Weerden WM, Dits NFJ, et al. 2010. Evidence of limited contributions for intratumoral steroidogenesis in prostate cancer. *Cancer Res* 70:1256–1264.
- Hu R, Dunn TA, Wei S, et al. 2009. Ligand-independent androgen receptor variants derived from splicing of cryptic exons signify hormone refractory prostate cancer. *Cancer Res* 69:16–22.
- Jernberg E, Bergh A, Wikström P, 2017. Clinical relevance of androgen receptor alterations in prostate cancer. *Endocr Connect* 6:R146–R161.
- 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.
- Liu C, Lou W, Zhu Y, et al. 2015. Intracrine androgens and AKR1C3 activation confer resistance to enzalutamide in prostate cancer. *Cancer Res* 75:1413–1422.
- Liu C, Armstrong CM, Lou W, et al. 2017. Inhibition of AKR1C3 activation overcomes resistance to abiraterone in advanced prostate cancer. *Mol Cancer Ther* 16:35–44.
- Miller K, 2011. Kastrationsresistentes Prostatakarzinom 2011. *Aktuell Urol* 42: 95–102.
- Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, et al. 2008. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 68:4447–4454.
- Mostaghel EA, Page ST, Lin DW, et al. 2007. Intraprostatic androgens and androgen-regulated gene expression persist after testosterone suppression: therapeutic implications for castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 67:5033–5041.
- Mostaghel EA, Plymate SR, Montgomery B, 2014. Molecular Pathways: Targeting resistance in the androgen receptor for therapeutic benefit. *Clin Cancer Res* 20:791–798.
- Newmark JR, Hardy DO, Tonb DC, et al. 1992. Androgen receptor gene mutations in human prostate cancer. *PNAS* 89:6319–6323.
- Obinata D, Lawrence MG, Takayama K, et al. 2020. Recent discoveries in the androgen receptor pathway in castration-resistant prostate cancer. *Front Oncol* 10:581515.
- Penning TM, Asangani IA, Sprenger C, Plymate S, 2020. Intracrine androgen biosynthesis and drug resistance. *Cancer Drug Resist* 3:912–929.
- Russo JW, Liu X, Ye H, et al. 2018. Phosphorylation of androgen receptor serine 81 is associated with its reactivation in castration-resistant prostate cancer. *Cancer Lett* 438:97–104.
- Sakai M, Martinez-Arguelles DB, Aprikian AG, et al. 2016. De novo steroid biosynthesis in human prostate cell lines and biopsies. *Prostate* 76:575–587.
- Shiota M, Akamatsu S, Tsukahara S, et al. 2022. Androgen receptor mutations for precision medicine in prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 29:R143–R155.
- Singh R, Meng H, Shen T, et al. 2023. TRAF4-mediated nonproteolytic ubiquitination of androgen receptor promotes castration-resistant prostate cancer. *PNAS* 120:e2218229120.
- Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K, et al. 2006. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 2006; 66:2815–2825.
- Taplin ME, Rajeshkumar B, Halabi S, et al. 2003. Androgen receptor mutations in androgen-independent prostate cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9663. *J Clin Oncol* 21:2673–2678.
- Taylor BS, Schultz N, Hieronymus H, et al. 2010. Integrative genomic profiling of human prostate cancer. *Cancer Cell* 18:11–22.
- Tian Y, Zhao L, Zhang H, et al. 2014. AKR1C3 overexpression may serve as a promising biomarker for prostate cancer progression. *Diagn Pathol* 9:42.
- Titus MA, Schell MJ, Lih FB, et al. 2005. Testosterone and dihydrotestosterone tissue levels in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 11:4653–4657.
- Wang F, Koul HK, 2017. Androgen receptor (AR) cistrome in prostate differentiation and cancer progression. *Am J Clin Exp Urol* 5:18–24.
- Yu B, Liu Y, Luo H, et al. 2021. Androgen receptor splicing variant 7 (ARV7) inhibits docetaxel sensitivity by inactivating the spindle assembly checkpoint. *Front Oncol* 11: 615568.
- Yuan X, Cai C, Chen S, et al. 2014. Androgen receptor functions in castration-resistant prostate cancer and mechanisms of resistance to new agents targeting the androgen axis. *Oncogene* 33:2815–2825.

V. Prostatakrebs

Schmerzen und Komplikationen von Knochenmetastasen vorbeugen

Bei Prostatakrebs verursacht die Absiedelung von Metastasen ins Knochengewebe häufig Komplikationen, die als Skeletal-Related Events (SRE) bezeichnet werden. Hierzu gehören Rückenmarkskompressionen und pathologische Frakturen. Mit dem Auftreten symptomatischer Knochenmetastasen erfährt der Krankheitsverlauf eine dramatische Wende zum Schlechteren. Zudem sind Knochenmetastasen ein hauptsächlicher Grund für Mortalität. Um der Entstehung von SRE vorzubeugen, werden Bisphosphonate, Antikörper gegen den RANK-Liganden und Radionuklide eingesetzt.

Knochenmetastasen verursachen häufig erhebliche Schmerzen. Sie werden vielfach auch erst dann entdeckt, wenn sie sich durch Symptome bemerkbar machen. Das sind oft Schmerzen im Bereich der Wirbelsäule; vor allem in den Lendenwirbeln. Seltener sind pathologische Frakturen der erste Hinweis darauf, dass die Krankheit auf die Knochen übergegriffen hat. Diesbezüglich haben ältere Patienten durch die im Alter meist reduzierte Knochenmineraldichte ein deutlich erhöhtes Risiko. Auch eine im Krankheitsverlauf zuvor durchgemachte Androgendeprivation trägt zum Verlust von Knochen- substanz bei.

Mit dem Auftreten symptomatischer Knochenmetastasen erfährt der Krankheitsverlauf eine dramatische Wende zum Schlechteren.

Obwohl Knochenmetastasen bei Prostatakrebspatienten in der Radiographie ein eher osteoblastisches Erscheinungsbild aufweisen, stehen sie sowohl mit erhöhter osteoblastischer als auch osteoklastischer Aktivität in Verbindung (Roudier et al., 2004; Logothetis & Lin, 2005). Der Knochen- aufbau ist jedoch nicht wie beim gesunden Knochen in Ort und Menge an die abgebauten Stellen gekoppelt. Das führt zu Instabilitäten im betroffenen Knochen, so dass es auch ohne Unfall zu Knochenbrüchen kommen kann (Roodman, 2004).

Die beschleunigte Auflösung des Knochens kann zu einer erhöhten Freisetzung von Kalzium führen, bei der das Blut mit Kalzium überschwemmt wird. Von einer Hyperkalzämie können viele Organe betroffen sein und es kann bei schweren Fällen bis zu Herzrhythmusstörungen kommen. Darin begründet sich beim metastasierten Prostatakarzinom die Rationale zur Behandlung mit gegen Osteoklasten-Aktivität gerichteten Therapien (Gartrell & Saad, 2014).

Eine Arbeitsgruppe von Urochirurgen untersuchte, inwieweit SRE die Überlebenseaussicht von Patienten mit metastasiertem Prostatakrebs beeinflussen, die eine langfristige Androgendeprivationstherapie erhalten hatten. In diesem Patientenkreis waren skelettbezogene Ereignisse ein unabhängiger prognostischer Faktor für die Gesamt- und Prostatakrebs-spezifische Überlebensdauer. Nach dem Eintritt eines SRE wurde ein PSA-Nadir >4 ng/ml als unabhängiger negativer prognostischer Faktor für Gesamt- und krebspezifisches Überleben identifiziert (Wong et al., 2016). Ferner hat sich ein erhöhter uNTx-Spiegel bei Krebspatienten mit Knochenmetastasen als unabhängiger prognostischer Faktor für verkürztes Gesamtüberleben erwiesen (Rajpar et al., 2010).

In einer Kohortenstudie mit 745 CRPC-Patienten, die in der Erstlinie Abirateronacetat/Prednisolon erhalten hatten, war die Zugabe eines Inhibitors der Knochenresorption mit verlängertem Gesamtüberleben assoziiert; insbesondere bei jenen mit einer hochvolumigen Krankheit (Francini et al., 2021). Als Befürworter einer Knochen- gerichteten Versorgung gaben Kommentatoren der Studie zu bedenken, dass Männern oft die meiste Zeit ihrer Krankheit eine solche Versorgung vorenthalten wird (Takvorian & Haas, 2021).

TRAPEZE: Metastasierter CRPC mit Docetaxel alleine oder plus Sr-89, oder plus Zoledronsäure oder mit beiden

Die Praktikabilität der eher ungewöhnlichen Kombination von Docetaxel mit Sr-89 wie auch die Effektivität der häufig angewandten Kombination von Docetaxel mit Zoledronsäure wurden von einem Untersucherteam der Universität Birmingham, England, geprüft. Für die randomisierte Phase-II/III-Studie mit Docetaxel plus Prednisolon versus Docetaxel plus Prednisolon plus Zoledronsäure

versus Docetaxel plus Prednisolon plus Strontium-89 versus Docetaxel plus Prednisolon plus Zoledronsäure plus Strontium-89 in CRPC mit Knochenmetastasen – TRAPEZE – wurde zwischen Februar 2005 und Februar 2012 eine Kohorte mit 757 Teilnehmern rekrutiert (James et al., 2016). In der Phase-II-Analyse wurden Sicherheit und Durchführbarkeit der Kombinationen dieser Substanzen ermittelt.

Mit der Kombination Docetaxel plus Sr-89 wurde eine Verlängerung des klinischen progressionsfreien Überlebens (cPFS) aber keine Verlängerung des Gesamtüberlebens oder des SRE-freien Intervalls wie auch keine Verringerung der SRE-Anzahl registriert. In der Kombination mit Zoledronsäure kam es zu keiner Verbesserung des cPFS oder des Gesamtüberlebens. Es verlängerte sich aber die von symptomatischen skelettbezogenen Ereignissen (SRE)-freie Zeit, und die Gesamtzahl der SSE verringerte sich um rund ein Drittel (James et al., 2016).

Bisphosphonat: Zoledronsäure

Bei Bisphosphonaten handelt es sich um synthetische Analoga der Pyrophosphate, die als normale Komponente der Knochenmatrix vorkommen. Indem Bisphosphonate sich an Hydroxylapatit-Kristalle anlagern, entziehen sich diese weitgehend der Osteoklast-vermittelten Resorption. Zudem hemmen Bisphosphonate direkt die Aktivität der Osteoklasten und ihrer Vorläuferzellen. Diese Inhibition umfasst die Rekrutierung, die Differenzierung, die Anheftung und das Überleben (Rogers et al., 1997). Über Effekte an den Osteoblasten inhibieren Bisphosphonate auch indirekt die Differenzierung und Aktivierung der Osteoklasten (Lee et al., 2011). Bisphosphonate können Apoptose induzieren und die Expression des RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand) in Prostatakrebszellen inhibieren. Vermutlich wird dabei die Aktivität der Osteoklasten weiter abgeschwächt (Asahi et al., 2006).

Durch Zoledronsäure werden die für den Abbau des Knochens verantwortlichen Osteoklasten und somit die Knochenresorption insgesamt inhibiert (Finianos & Aragon-Ching 2019). Wie Zoledronsäure an der Regulierung der Osteoklast-Differenzierung und der Apoptose eingebunden ist, rangiert in der Forschung nach wie vor als Hotspot (Wang et al. 2022).

Das Potential der Bisphosphonate, Knochensubstanzverlusten vorzubeugen bzw. bereits eingetretene Verluste sogar wieder rückgängig zu machen sowie schmerzlindernd zu wirken, hat sie bei Prostatakarzinom-Patienten mit Knochenmetastasen zur Standardtherapie werden lassen. In einer großen Placebo-kontrollierten Studie hatten sich SRE mit der Substanz bei einem signifikant größeren Anteil mCRPC-Patienten re-

duziert als in der Placebo-Gruppe (33% versus 44%). Ferner profitierten die Patienten bei der Behandlung von dem deutlich verzögerten Auftreten der SRE (488 versus 321 Tage; $p=0,009$) (Lee et al., 2011).

Bei Patienten mit metastasiertem (M1) hormonsensitivem Prostatakrebs (mHSPC) war in der STAMPEDE-Studie die langfristige Frakturrate unter ADT±Docetaxel + Zoledronsäure gegenüber ADT±Docetaxel signifikant reduziert (Jones et al., 2023). Durch die Supplementierung von Zoledronsäure verlängerte sich das Gesamtüberleben von Patienten mit mHSPC und denen mit CRPC (M0 oder M1) nicht signifikant (Chen et al., 2022).

RANKL-Inhibition als Bremse des Knochenabbaus

Ein weiteres Wirkprinzip bei Skelettkomplikationen infolge Knochenmetastasen beruht auf dem RANK/RANKL/OPG-Signalweg. In diesem System dockt RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand) an den Rezeptor RANK auf den Osteoklasten an und steigert deren knochenabbauende Aktivität. Daher wird die Funktion von RANKL gern mit der eines Gaspedals verglichen. Dem wirkt mit Osteoprotegerin (OPG) eine natürliche Bremse entgegen. Diese Bremsfunktion lässt sich mit dem Antikörper Denosumab imitieren. Der Antikörper komplexiert RANKL mit hoher Affinität und Spezifität, und verhindert so dessen Fähigkeit, an RANK zu binden.

In drei identisch konzipierten Phase-III-Prüfungen hatte sich Denosumab (Xgeva®) in einer Dosierung von einmal 120 mg subkutan alle vier Wochen gegenüber Zoledronsäure hinsichtlich der Vermeidung von SRE unabhängig von Alter, vorausgegangenem SRE oder der Ausgangssituation des Schmerzbefindens bei unterschiedlichen Krebsentitäten als überlegen bzw. als nicht-inferior erwiesen (Stopeck et al., 2010; Fizazi et al., 2011; Henry et al., 2011; Lipton et al., 2012). Diese Studien wurden post hoc übergreifend in Verbindung mit weiteren Baseline-Charakteristika kombiniert analysiert (Lipton et al., 2016): Darin bestätigte sich die Überlegenheit von Denosumab gegenüber Zoledronsäure unabhängig vom Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance-Status, der Anzahl Metastasen, dem Vorhandensein oder der Abwesenheit viszeraler Metastasen zu Baseline und dem N-Telopeptid (uNTx)-Spiegel des Typ-I-Kollagens im Urin (Lipton et al., 2016).

Die in die Knochen metastasierte Krankheit steht typischerweise mit deutlich gesteigerter Knochenresorption im Zusammenhang. Diesbezüglich könnten biochemische Marker des Knochenstoffwechsels, die sowohl die Bildung als auch den Abbau von Knochensubstanz

widerspiegeln, zum Verständnis der Wechselwirkungen zwischen Tumor und Knochen sowie dem Einfluss der Therapie auf diesen Prozess beitragen. Zuerst konnte in klinischen Studien mit Brustkrebs- und Myelom-Patienten gezeigt werden, dass Knochenresorptionsmarker wie insbesondere das N-Telopeptid des Typ-I-Kollagens, mit dem Vorliegen und der Ausdehnung von Metastasen, der Prognose sowie dem Ansprechen auf Therapien assoziiert sind (Lipton et al., 2001; Costa et al., 2002). Auch Knochenbildungsmarker wie alkalische Phosphatase und Osteokalzin wurden untersucht. Allerdings scheint ihre Verbindung zu klinischen Merkmalen mit dem Tumortyp, der Art der Knochenmetastasen und Behandlungseffekten zu variieren.

Beim Prostatakrebs ist die Anzahl Knochenmetastasen mit dem N-terminale Propeptid des Typ-I-Prokollagens im Serum assoziiert und korreliert mit anderen Knochen-bezogenen Markern. Die Zusammenhänge weisen darauf hin, dass die Koppelung zwischen Knochenresorption und Knochenbildung bei Prostatakrebs-Patienten erhalten bleibt (Leeming et al., 2011).

Knochenaffine Radiopharmaka

Eine therapeutische Anwendung von Radionukliden ist unter anderem bei schmerzhaften Knochenmetastasen möglich. Die radioaktiven Pharmaka sind indiziert zur Behandlung von Knochenschmerzen infolge von multilokulären Metastasen, die im Knochenszintigramm eine vermehrte Anreicherung des Tracers zeigen. Die palliative Schmerztherapie mit einem Radionuklid bedeutet die intravenöse Injektion von radioaktiven Pharmaka (Sr-89-Chlorid, Sm-153-EDTMP) in Lösungen.

Samarium-153-Lexidronam

Samarium-153 ist ein Beta-Strahler mit einer Halbwertszeit von 1,9 Tagen. Das Radionuklid wird mit Äthylen-diamintetramethylenphosphonat (EDTMP) komplexiert als Samarium-153-Lexidronam (QUADRAMET) zur Linderung von Knochenschmerzen bei Patienten mit multiplen schmerzhaften osteoblastischen Skelettmetastasen angewendet (Murray & Du, 2021).

Strontium-89-Chlorid

Strontium-89 (89-Sr) ist ein beta-emittierendes Radionuklid mit einer Halbwertszeit von 50,5 Tagen. Als Sr89-Chlorid gilt es als Mittel zweiter Wahl bei Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms. Seine Verordnung erfolgt hauptsächlich in palliativer Intention. In einem systematischen Review von Beobachtungs- und kontrollierten Studien hatten Finlay et al. (2005) der Behand-

lung mit 89-Sr ein gewisses Ansprechen bei ca. zwei Dritteln der Patienten und komplette Schmerzlinderung bei ca. einem Drittel der Fälle attestiert.

Wirkmechanismus des Alpha-Strahlers Radium-223-dichlorid

Radium wird als Calciumanalogon in das Hydroxylapatitgitter neu gebildeter Knochensubstanz innerhalb von Knochenmetastasen und deren Randzonen eingebaut. Das Radiumisotop Ra-223 ist ein Alpha-Strahler, d.h. beim radioaktiven Zerfall werden Alpha-Partikel (zweifach positiv geladene Heliumkerne aus je zwei Protonen und Neutronen) emittiert. Die Reichweite der Alpha-Strahlung ist auf 2 bis 10 Zelldurchmesser beschränkt, so dass die Strahlenexposition des Knochenmarks relativ gering ist. Der hohe lineare Energietransfer (28 MeV emittierte Gesamtenergie) bewirkt durch DNA-Doppelstrangbrüche einen starken zytotoxischen Effekt.

In der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie ALSYMPCA (ALpharadin in SYMptomatic Prostate CANcer) wurden die Wirksamkeit und die Sicherheit von Radium-223-dichlorid an mehr als 100 Zentren in 19 Ländern bei 921 Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakrebs (CRPC) untersucht, die symptomatische Knochenmetastasen aber keine bekannten viszerale Metastasen aufwiesen. Beim medianen Gesamtüberleben, dem primären Endpunkt von ALSYMPCA, ergab sich für Radium-223-dichlorid in Verbindung mit dem bestmöglichen Therapiestandard (BSC) gegenüber Placebo plus BSC eine signifikante Überlegenheit von 3,6 Monaten, entsprechend einer Verringerung des Mortalitätsrisikos um 30% (Parker et al., 2013).

Die Zeit bis zum Auftreten eines ersten skelettalen Ereignisses verlängerte sich bei Behandlung mit Radium-223-dichlorid gegenüber Placebo in ALSYMPCA um 5,8 Monate. Deutliche Vorteile für Radium-223-dichlorid wurden insbesondere bei der Zeit bis zum Auftreten einer Rückenmarkskompression und der Notwendigkeit einer ersten externen Strahlentherapie registriert (Parker et al., 2013). Auch das Fortschreiten der Krankheit wurde durch die Behandlung mit Radium-223-dichlorid signifikant verzögert. Das spiegelte sich auch anhand der Messung von alkalischer Phosphatase (ALP) und in der verzögerten medianen Zeit bis zum Gesamt-ALP Progress wider.

Die Gesamtheit unerwünschter Ereignisse befand sich in der Zulassungsstudie für Radium-223-dichlorid etwa auf gleichem Niveau wie für Placebo (93% vs. 96%). Die Inzidenz der gesamten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse lag bei 47% in der Radium-223-dichlorid-Gruppe und bei 60% in der Pla-

Anzeige

cebo-Gruppe. Radium-223-dichlorid verminderte den Gebrauch von Opioiden zur Schmerzinderung (36% in der Radium-223-dichlorid-Gruppe versus 50% in der Placebo-Gruppe). Grad 3/4 Knochenschmerzen traten in der ALSYMPCA-Studie zu 21% in der Radium-223-dichlorid-Gruppe und bei 26% in der Placebo-Gruppe auf.

Die aktualisierte Analyse eines abschließenden langfristigen Follow-up der Sicherheit in ALSYMPCA bestätigte, dass Radium-223 von CRPC-Patienten mit symptomatischen Knochenmetastasen gut vertragen wird. Es wurden nur wenige nicht-hämatologische unerwünschte Ereignisse, eine geringe Inzidenz an Myelodepression mit langfristigen Funktionserhalt der Hämatopoese registriert. Keine neuen Signale für die Sicherheit waren aufgetreten (Parker et al., 2018).

Aufgabenbereich von Urologie/Onkologie und Nuklearmedizin: Für die Therapie mit Radium-223-dichlorid bedarf es der Umgangsgenehmigung nach der Strahlenschutzverordnung. Uro-Onkologen und Nuklearmediziner arbeiten bei der Therapie des CRPC mit Knochenmetastasen zusammen. Die Behandlung umfasst 6 Injektionen, die im vierwöchigen Abstand verabreicht werden.

Seit dem 13. November 2013 ist Radium-223-dichlorid zur Behandlung von Patienten mit CRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen in der Europäischen Union zugelassen. Bei Behandlung mit Radium-223-dichlorid plus bester Standardbehandlung (SOC; standard of care) ergibt sich für die Patienten ein erheblicher Nutzen durch erhaltene Lebensqualität und verlängerte Gesamtüberlebenszeit im Vergleich zu Placebo und SOC. Andererseits hat Die Europäische Arzneimittelagentur nach Abschluss ihrer Überprüfung des Krebsarzneimittels Xofigo® (Radium-223-Dichlorid) empfohlen, seine Anwendung auf Patienten zu beschränken, die zuvor bereits zwei Behandlungen gegen metastasierenden Prostatakrebs (Prostatakrebs, der sich bis auf den Knochen ausgebreitet hat) erhalten haben oder für die keine anderen Behandlungsoptionen in Frage kommen.

jfs ◀

Asahi H, Mizokami A, Miwa S, et al. 2006. Bisphosphonate induces apoptosis and inhibits pro-osteoclastic gene expression in prostate cancer cells. *Int J Urol* 13:593–600.

Chen C, Lin M, Yu D, et al. 2022. Do disease status and race affect the efficacy of zoledronic acid in patients with prostate cancer? A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *PLoS One* 17: e0275176.

Costa L, Demers LM, Gouveia-Oliveira A, et al. 2002. Prospective evaluation of the peptide-bound collagen type I cross-links N-telopeptide and C-telopeptide in predicting bone metastases status. *J Clin Oncol* 20:850–856.

Finianos A, Aragon-Ching JB, 2019. Zoledronic acid for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother* 20:657–666.

Finlay OG, Mason MD, Shelley M. 2005. Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 6:392–400.

Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. 2011. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 377:813–822.

Francini E, Montagnani F, Nuzzo PV, et al. 2021. Association of concomitant bone resorption inhibitors with overall survival among patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and bone metastases receiving abiraterone acetate with prednisone as first-line therapy. *JAMA Netw Open* 4:e2116536.

Gartrell BA, Saad F. 2014. Managing bone metastases and reducing skeletal related events in prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 11:335–453.

Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. 2011. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 29:1125–1132.

James ND, Pirrie SJ, Pope AM, et al. 2016. Clinical outcomes and survival following treatment of metastatic castrate-refractory prostate cancer with docetaxel alone or with strontium-89, zoledronic acid, or both: the TRAPEZE randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2:493–499.

Jones C, Sachdeva A, Murphy L, et al. 2023. Clinical fracture incidence in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) and risk-reduction following addition of zoledronic acid to androgen deprivation therapy (ADT) with or without docetaxel (DOC): long-term results from 2 phase 3 trials from the STAMPEDE platform protocol. *AUA Annual Meeting Abstract MP11–13.*

Lee RJ, Saylor PJ, Smith MR. 2011. Treatment and prevention of bone complications from prostate cancer. *Bone* 48:88–95.

Leeming DJ, Koizumi M, Qvist P, et al. 2011. Serum N-terminal propeptide of collagen type I is associated with the number of bone metastases in breast and prostate cancer and correlates to other bone related markers. *Biomark Cancer* 3:15–23.

Lipton A, Costa L, Ali SM, Demers LM. 2001. Bone markers in the management of metastatic bone disease. *Cancer Treat Rev* 27:181–185.

Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. 2012. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer* 48:3082–3092.

Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. 2016. Effect of denosumab versus zoledronic acid in preventing skeletal-related events in patients with bone metastases by baseline characteristics. *Eur J Cancer* 53:75–83.

Logothetis CJ, Lin S-H. 2005. Osteoblasts in prostate cancer metastasis to bone. *Nat Rev Cancer* 5:21–28.

Murray I, Du Y, et al. 2021. Systemic radiotherapy of bone metastases with radionuclides. *Clin Oncol* 33:98–105.

Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. 2013. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 369:213–223.

Parker CC, Coleman RE, Sartor O, et al. 2018. Three-year safety of Radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases from phase 3 randomized alpharadin in symptomatic prostate cancer trial. *Eur Urol* 73:427–435.

Rajpar S, Massard C, Laplanche A, et al. 2010. Urinary N-telopeptide (uNTx) is an independent prognostic factor for overall survival in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 21:1864–1869.

Rogers MJ, Watts DJ, Russell RGG. 1997. Overview of bisphosphonates. *Cancer* 80:1652–1660.

Roodman GD. 2004. Mechanisms of bone metastasis. *New Engl J Med* 350:1655–1664.

Roudier MP, Corey E, True LD, et al. 2004. Histological, immunophenotypic and histomorphometric characterization of prostate cancer bone metastases. *Cancer Treat Res* 118:311–339.

Smith M, Parker C, Saad F, et al. 2019. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:408–419.

Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. 2010. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 28:5132–5139.

Takvorian SU, Haas NB. 2021. Use of bone resorption inhibitors in metastatic castration-resistant prostate cancer—20 years later, and the answer is still yes. *JAMA Netw Open* 4:e2117159.

Wang B, Zhan Y, Yan L, Hao D. 2022. How zoledronic acid improves osteoporosis by acting on osteoclasts. *Front Pharmacol* 13:961941.

Wong KW, Ma WK, Wong CW, et al. 2016. Impact of skeletal-related events on survival in patients with metastatic prostate cancer prescribed androgen deprivation therapy. *Hong Kong Med J* 22:106–115.

DGU-Kongress 2023

PCa-Diagnostik: Prospektive multizentrische Validierung des Stockholm-3-Tests

Der Stockholm-3-Test (STHLM3) ist – wie der PSA-Test – ein Bluttest. Mehrere Faktoren wie Bluteiweiße, genetische Marker und persönliche Angaben wie Prostatakrebs in der Familie werden miteinander kombiniert und zu einem Risikoscore erfasst. Mit diesem Tool können Ärzte mit größerer Sicherheit feststellen, ob ein Mann tatsächlich einen behandlungsbedürftigen Prostatakrebs hat und eine Biopsie erhalten sollte – oder eben nicht. So könnte man unnötige Biopsien vermeiden und nur die notwendigen durchführen. In einer schwedischen Kohorte zeigte sich der STHLM-3-Test einem PSA-basierten PCa-Screening überlegen. In dieser Arbeit sollte die Überlegenheit gegenüber PSA-Test in einer mitteleuropäischen Kohorte geprüft werden.

Insgesamt wurden 369 Männer, die eine Prostatabiopsie erhalten sollten, an drei Zentren in Deutschland und in der Schweiz prospektiv eingeschlossen. Vor der Biopsie wurden Proben für den STHLM-3-Test entnommen. Zusätzlich erfolgte eine Kombination aus MRT-gezielter und systematischer Biopsie. Primärer Endpunkt war der Nachweis von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen

(csPca) (ISUP \geq 2). In der finalen Analyse sind 342 Männer ausgewertet worden. PCa wurde bei 201 und csPca bei 154 von ihnen diagnostiziert.

Ergebnisse

- Der STHLM-3-Test zeigte eine bessere diagnostische Genauigkeit als der PSA-Wert (AUC 0,77 vs. 0,66).
- 26% der Biopsien hätten vermieden werden können, allerdings wären 9,7% klinisch signifikante Prostatakarzinome bei Männern mit auffälligem MRT übersehen worden.

Fazit

- Mit dem STHLM-3-Test lässt sich durch eine genaue Vorhersage des Risikos die Anzahl der unnötigen Biopsien vermeiden.
- Der Test ist ein wichtiges klinisches Tool in der PCa-Diagnostik.

Red. ◀

Signle A, et al. 2023. Prospektive multizentrische Validierung des Stockholm-3-Tests (STHLM) in einer mitteleuropäischen Kohorte. DGU 2023, Abstr. #V03-01.

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

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

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

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

Uro-Onkologie-Newsletter informiert über neue Erkenntnisse und Therapien bei Prostatakarzinom, Nierenkrebs, Blasenkarzinom, Hodenkrebs.



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

info@urologen-infoportal.de

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

Zusammenhang zwischen männlichen Sexualhormonen, dem Altern und Entzündung

Zwischen Altern und zunehmender Häufigkeit chronischer Krankheiten besteht eine direkte Beziehung. Darauf beruht im Wesentlichen auch, der bei den meisten Männern mit dem Alter im Zusammenhang stehende chronische Entzündungszustand. Erkennen lässt sich das an der lokalen Infiltration inflammatorischer Zellen wie Makrophagen, höheren Spiegeln an pro-inflammatorischen Zytokinen in der Zirkulation sowie an Komplementfaktoren und Adhäsionsmolekülen. In einer aktuellen Übersicht wurden die aktuellen Erkenntnisse bezüglich Androgenen, Altern und Entzündung zusammengefasst.

- Testosteron bewirkt zahlreiche antiinflammatorische und protektive Effekte.

- Testosteron reguliert sich überlappende zelluläre und molekulare Signalwege, an denen eine Fülle Immunzellen und biochemische Faktoren beteiligt sind und insgesamt auf die Dämpfung des Entzündungsprozesses hinwirken.

- Testosteron vermindert die Aktivität der ILC2-Zellen, die die Synthese entzündungshemmender Zytokine anregen.

Testosteron senkt inflammatorische Zytokine

Für Testosteron wurden anti-inflammatorische Effekte in vivo nachgewiesen. Dies wird bei Testosteronmangel durch die Erhöhung entzündlicher Zytokine wie dem Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α), dem Interleukin-6 (IL-6), dem Interferon-gamma (IFN- γ), dem IL-1 β und dem IL-2 im Serum verdeutlicht. Mittels Testosteron-Supplementation lässt sich der Effekt rückgängig machen. Außerdem wurde nachgewiesen, dass Testosteron entzündungshemmende Zytokine wie das IL-10 erhöht. Das erfolgt durch direkte Wirkung auf CD4+ T-Lymphozyten über den Androgenrezeptor.

Rolle des Transkriptionsfaktors NF- κ B

Zelluläre Schädigung durch sauerstofffreie Radikale ist die hauptsächliche treibende Kraft für Altern und eine erhöhte Aktivierung redox-regulierter Transkriptionsfaktoren. Bei älteren gegenüber jüngeren Perso-

nen ist es auch der NF- κ B, der die Expression proinflammatorischer Moleküle reguliert. Der NF- κ B ist an einer Vielzahl den Zellmetabolismus regulierenden Prozesse beteiligt. Die Inhibition der p65-Signalübertragung hervorrufen. NF- κ B und p65 sind in die Produktion pro-inflammatorischer Zytokine und die Pathogenese zahlreicher entzündlicher Erkrankungen eingebunden.

Senkung der Aktivität von ILC2-Zellen

Testosteron vermindert die Proliferation und Aktivität der ILC2-Zellen (auch als angeborene lymphoide Zellen vom Typ 2 bezeichnet), die die Synthese entzündungshemmender Zytokine anregen. Die ILC haben zwar keine T- und B-Zell-Rezeptoren und auch keine Zelltypmarker, die für Lymphozyten typisch sind, nehmen jedoch zentrale Aufgaben bei der Abwehr von Infektionserregern im menschlichen Körper wahr.

Entzündung vermittelnde mTOR-Signalwege

Testosteron vermindert die Proliferation und Aktivität der ILC2-Zellen (auch als angeborene lymphoide Zellen vom Typ 2 bezeichnet), die die Synthese entzündungshemmender Zytokine anregen.

Expression und Sensitivität des Toll-artigen Rezeptors 4

In einem vorklinischen Modell führte Testosteron zu verminderter Expression und Sensitivität des Toll-artigen Rezeptors 4 (TLR4) auf isolierten Makrophagen. Unter Testosteron-Suppression wurde bei signifikant erhöhtem TLR4-Spiegel eine höhere Suszeptibilität für einen Endotoxinschock registriert. Über TLR erfolgt die Aktivierung von NF- κ B und des Aktivator-Proteins-1 (AP-1), die zur Entzündung führen. *Red. ◀*

Ketchum JM, Bowman EJ, Isaacs CM, 2023. Male sex hormones, aging, and inflammation. *Biogerontology* 24:1–25.

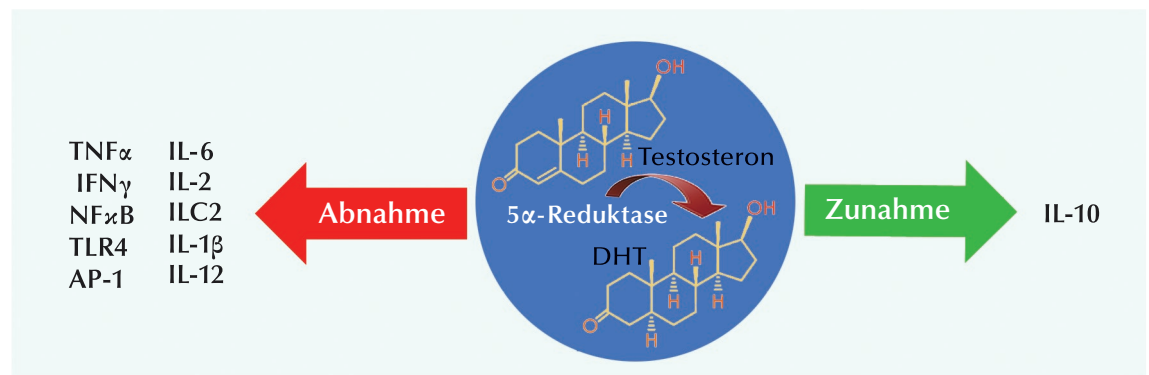


Abb. : Androgeneffekte auf Entzündung. Von Androgenen war nachgewiesen worden, dass sie die Konzentration von Entzündungsmarkern wie TNF α , IFN- γ , IL-6, IL-2, NF- κ B, AP-1, TLR4, ILC2, IL-1 β und IL-12 verringern. Darüber hinaus erhöhen Androgene die Konzentration des anti-inflammatorischen Zytokins IL-10.

Verhütung 2023 – ist der Mann jetzt dran?

Die relevanten Aspekte zum Thema Verhütung beim Mann stellte Dr. Christian Leiber-Caspers, Krefeld, auf der DGU-Presskonferenz vor.

Ist der Mann jetzt an der Reihe die Verantwortung für die Familienplanung zu übernehmen?

In Deutschland ist Verhütung immer noch Frauensache und die „Pille“ das am häufigsten genutzte Kontrazeptivum, sagte Leiber-Caspers. Bei rückläufiger Tendenz und im Rahmen einer gleichberechtigten Partnerschaft könnten jetzt Männer die Verantwortung für die Familienplanung übernehmen. Sie sind durchaus bereit ihren Teil der Verantwortung für die Verhütung zu übernehmen, berichtete der Referent.

„Pille für den Mann“?

Seit vielen Jahren wird an der Entwicklung der „Pille für den Mann“ geforscht. Doch ein vergleichbares Medikament gibt es immer noch nicht.

Eine der möglichen Ursachen ist die unterschiedliche Reproduktionsbiologie bei Frau und Mann, die es erheblich schwieriger macht, ein sicheres und nebenwirkungsarmes Verhütungsmittel für Männer zu entwickeln, erläuterte Leiber-Caspers. Vieles greift direkt in den Körper ein und verändert den Hormonhaushalt, der in der Regel gesunden Männer. Treten keine oder nur minimale Nebenwirkungen auf, bei gleichzeitig hoher Sicherheit und einer 100%igen Reversibilität, dann ist die Akzeptanz hoch. Die Entwicklung eines solchen Präparates bis zur Marktreife und Zulassung durch die Aufsichtsbehörden erfordert einen sehr hohen finanziellen Aufwand, den bislang kein pharmazeutisches Unternehmen tragen wollte.

Während für Frauen in den vergangenen Jahrzehnten neben „Pille“ auch zahlreiche Implantate, Ringe, Spiralen und Spritzen entwickelt wurden, gibt es diese Vielfalt für Männer nicht. Das Kondom und die Vasektomie sind zwei zuverlässige Verhütungsmethoden.

Das Kondom ist eine Verhütungsmethode, die auch sicher vor sexuell übertragbaren Infektionen schützt. Bei korrekter

Anwendung (perfect use) ist Kondom als Verhütungsmittel relativ sicher (Pearl-Index von 2) Bei „normalen“ Gebrauch (typical use) sinkt der Pearl-Index auf 18.

Die Vasektomie (Sterilisation) ist das operative Verfahren mit der höchsten Sicherheit (Pearl Index: 0,15 bzw. 0,10) überhaupt. Die Vasektomie ist allerdings eine dauerhafte Verhütungsmethode, die nur für Männer bzw. Paare mit abgeschlossener Familienplanung in Frage kommt.

In der neuen S2k Leitlinie „Nicht-hormonelle Empfängnisverhütung“ werden alle relevanten Aspekte der Vasektomie abgehandelt: Vor- und Nachteile der verschiedenen Operationsverfahren, die Nachsorge, die notwendigen Kontrollen nach einer Vasektomie und auch mögliche Risiken und Komplikationen des Eingriffs. Bei mehr als 25.000 Vasektomien jährlich in Deutschland stellen diese auf der aktuellsten wissenschaftlichen Evidenz basierten

Empfehlungen sicher eine wichtige Information für alle, die Vasektomien durchführen, und für die betroffenen Männer bzw. ihre Partnerinnen dar.

Ein interessanter Aspekt der Verhütung stellt die Hyperthermie dar. Hoden sind bekannterweise temperaturempfindlich und eine Verlagerung in die Leiste, wo höhere Temperatur besteht, könnte die Reduktion der Spermien bewirken. Doch diese Methode ist noch unausgereift und es liegen keine ausreichenden wissenschaftlichen Daten vor.

Obwohl es in der letzten Zeit einige spannende neue Entwicklungen im Bereich der hormonellen und nicht-hormonellen Verhütung für den Mann gab, muss man davon ausgehen, dass es bis zur Einführung der „Pille für den Mann“ wohl noch Jahre dauern wird, schlussfolgerte der Referent. *mk* ◀

DGU-Presskonferenz anlässlich des 75. DGU-Kongresses in Leipzig, am 21.09.2023.

75. DGU-Kongress - Ehrungen und Preise

Maximilian Nitze-Medaille für besondere Verdienste

Die Maximilian Nitze-Medaille, die höchste Auszeichnung der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. erhielt in diesem Jahr Frau Prof. Dr. med. Margit Fisch, Hamburg, international renommierte Expertin für rekonstruktive Urologie und Kinderurologie. Sie wurde in Leipzig für besondere Verdienste für das Fach Urologie geehrt. Frau Fisch war die erste Frau, die das Amt der DGU-Präsidentin in 2021/2022 inne hatte.

Maximilian Nitze-Preis als wissenschaftliche Auszeichnung

PD Dr. med. Tim Nestler, Koblenz, erhielt mit dem Maximilian Nitze-Preis die höchste wissenschaftliche Auszeichnung der Fachgesellschaft für seine Arbeit „Differentially expressed messenger RNA/proteins can distinguish teratoma from necrosis in postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection tissue“.

Medienpreis Urologie 2023

Mit dem Medienpreis Urologie fördert und würdigt die DGU seit vielen Jahren eine qualitativ hochwertige Berichterstattung über urologische Themen in der Publikums- und Fachpresse. In diesem Jahr wurde der NDR-Autor Niels Walker für seinen TV-Beitrag „Hodenkrebs rechtzeitig erkennen durch regelmäßige Vorsorge“ ausgezeichnet, der in der NDR-Sendung „Visite“ zu sehen war.

Anlässlich der Preisverleihung würdigte, per Video zugeschaltet, Jury-Mitglied Prof. Dr. Dietrich Grönemeyer die Bedeutung des Medienpreises Urologie, die hohe Qualität der eingereichten Wettbewerbsbeiträge und natürlich die Arbeit des diesjährigen Preisträgers.

Prof. Susanne Krege zur 2. Vizepräsidentin der DGU gewählt

Mit der Wahl von Prof. Dr. med. Susanne Krege, Essen, zur 2. Vizepräsidentin, die der Satzung der Fachgesellschaft zufolge in der Amtsperiode 2025/2026 in das Präsidium aufrücken wird, stellen die DGU-Mitglieder bei den Vorstandswahlen die Weichen für die zweite Frau an der Spitze der Fachgesellschaft.

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.

Endokrinologische Faktoren bei Sarkopenie und Frailty-Syndrom

Inwieweit sich der physiologischerweise mit dem Alter fortschreitende Verlust an Muskelmasse und Muskelkraft zu einem klinisch relevanten Problem (Sarkopenie) auswächst, hängt von einer Reihe von Faktoren ab. Der endokrine Beitrag zu Sarkopenie bietet Möglichkeiten zur hormonalen Intervention. Insbesondere die Testosteronsubstitution kann zu messbaren Verbesserungen der Fett-Muskel-Relation und Stärkung der Muskelkraft beitragen. Der altersassoziierte Abbau von Muskelmasse ist oftmals bedeutsamer Vorbote des Auftretens von Behinderungen im fortgeschrittenen Alter. Sarkopenie gilt als gewichtigster Risikofaktor für die Entwicklung eines Frailty-Syndroms.

Ein niedriger Spiegel an freiem Testosteron erwies sich als signifikanter Prädiktor für Gebrechlichkeit.

In einem großen Kollektiv (n=1.645) hatten Männern mit einem Gesamttestosteronspiegel in der untersten Quintile ein 2,2-fach höheres Risiko vermehrter Gebrechlichkeit als Männer mit einem Gesamttestosteronspiegel in der obersten Quintile.

• In einigen kleineren Studien mit gebrechlichen älteren Männern wurde durch Testosteronsubstitution eine Stärkung der Muskelkraft und eine, wenn auch nur geringgradige, Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit ermittelt.

Interindividuell sehr unterschiedlich ausgeprägter Verlust an Muskelmasse im Alter

Ursprünglich wurde mit Sarkopenie ausschließlich der klinisch bedeutsame Verlust an Muskelmasse bezeichnet. Neuerdings wird der Begriff auch auf zelluläre Prozesse wie Entzündungsgeschehen, mitochondriale Dysfunktion und hormonelle Veränderungen sowie auf Mobilitätseinschränkungen und erhöhtes Sturzrisiko ausgedehnt, sofern sie mit dem Muskelverlust im Zusammenhang stehen.

Bei jungen Männern trägt die Muskulatur ca. 50% zur Gesamtkörpermasse bei. Dieser Anteil sinkt mit dem Alter oftmals auf nur noch etwa 25% bei den 75- bis 80-jährigen. Aufgrund des damit verbundenen des Kraftverlustes kommt es zur allmählichen Verlangsamung der Bewegungen und dem erhöhten Risiko zu stürzen.

Sarkopenie im Bezug zur endokrinen Funktion

Zu den endokrinologischen Faktoren, die zu übermäßigem Verlust an Muskulatur beitragen, gehören der Mangel an anabolen Hormonen (Testosteron, Wachstumshormon und Dehydroepiandrosteron).

Testosteron erhöht die Synthese der Muskelproteine. Indem es an den Androgenrezeptor bindet und dieser hierdurch mTOR aktiviert, wird die Proteinsynthese in den synzytialen Muskelfasern stimuliert. Darüber hinaus bewirkt Testosteron anti-apoptotische Effekte. Es schützt vor Wasserstoffperoxid (H₂O₂)-induzierter Apoptose.

Der deutliche Verlust an Muskelmasse ist auch unter einer intermittierenden ADT (neun Monate Initialbehandlung) nach 21 und 33 Monaten nicht wieder rückgängig zu machen. Selbst während einer zweijährigen therapiefreien Phase wurde eine weitere ungünstige Entwicklung allenfalls vermieden. Nur bei Männern, deren Testosteronspiegel sich völlig regeneriert hatte, ließ sich Verbesserungen der Körperzusammensetzung registrieren (Spry et al., 2013).

In Interventionsprüfungen konnten bislang nur Testosteron, Vitamin D und in sehr begrenztem Maße GH/Insulin-artiger Wachstumsfaktor-1 (IGF-1) Wirksamkeit bei Sarkopenie nachweisen. Insbesondere hat sich die Einnahme von Präparaten mit DHEA, das wohl eher als Prohormon einzuordnen ist, in Prüfungen als wertlos erwiesen.

Sarkopenie als Wegbereiter des Frailty-Syndroms

Die Diagnose Frailty-Syndrom ist per definitionem abgesichert, wenn drei der folgenden Kriterien erfüllt sind: (I) Unbeabsichtigter Gewichtsverlust, (II) Reduzierte Muskelkraft, (III) subjektiv empfundener Erschöpfungszustand, (IV) verlangsamte Gehgeschwindigkeit und (V) Abnahme der körperlichen Aktivität mit reduziertem Energiebedarf. Bei körperlicher Gebrechlichkeit ist die physiologische Reserve multipler Organsysteme weitgehend erschöpft, so dass negative Ereignisse wie Stürze, Behinderungen, Hospitalisation und Tod vorprogrammiert sind.

In einer prospektiven Kohortenstudie wurde untersucht, ob nied-

rige Testosteronspiegel im Zusammenhang mit der Entwicklung eines Frailty-Syndroms stehen (Hyde et al., 2010). Es wurden 3.616 Männer im Alter von 70 bis 88 Jahren hinsichtlich Gebrechlichkeit bewertet. Eine erneute Einstufung nach ca. 6 Jahren konnte noch 1.586 dieser Männer im Alter zwischen 76 und 93 Jahren erfassen. Sowohl bei der Basisuntersuchung als auch beim Follow-up erwies sich ein niedriger Spiegel an freiem Testosteron als signifikanter Prädiktor für Gebrechlichkeit. Im Rahmen der Basisuntersuchung wurden 548 Männer (15,2%) als mit Frailty (drei Defizite) eingestuft worden. Zu diesem Zeitpunkt war eine und jede weitere negative Standardabweichung des Spiegels an Gesamttestosteron oder freien Testosterons mit einer signifikant höheren Wahrscheinlichkeit für Frailty verbunden (ein Odds Ratio von jeweils 1,23 für Gesamt- und 1,29 für freies Testosteron). Beim Follow-up waren 364 Männer (23%) mit Frailty behaftet, wobei nur das freie Testosteron prädiktive Eigenschaften hatte. Von den Komponenten der Frail-Skala waren insbesondere Muskelkraft und Gewichtsverlust mit einem niedrigen Spiegel an freiem Testosteron assoziiert. Dieser Zusammenhang wird allgemein mit Sarkopenie als dem Wegbereiter des Frailty-Syndroms erklärt.

Testosteroneffekte bei Patienten mit Frailty- oder Pre-Frail-Syndrom

Das Frailty-Syndrom ist im Wesentlichen durch herabgesetzte Belastbarkeit, Kraftlosigkeit und multip-

le Morbidität gekennzeichnet. Mithilfe longitudinaler Messungen war untersucht worden, inwieweit die Prävalenz und Progression von Gebrechlichkeit mit Veränderungen Hormonkonzentrationen im Zusammenhang stehen. An einer großen australischen Studie waren 1.645 Teilnehmer im Alter von 70+ Jahren beteiligt. Androgene, Estrogene, Gonadotropine und SHBG zeigten in der unkorrigierten Querschnittsanalyse mit beiden Frailty-Indizes jeweils eine hoch signifikante Assoziation. Bei Männern mit einem Gesamttestosteronspiegel in der untersten Quintile errechnete sich ein 2,2-fach höheres Risiko vermehrter Gebrechlichkeit als für Männer mit einem Gesamttestosteronspiegel in der obersten Quintile. Ähnliche Zusammenhänge ergaben sich für das freie Testosteron, Dihydrotestosteron, Estradiol und Estron. Bei der Abnahme des Gesamttestoste-

rons und des freien Testosterons um eine Standardabweichung innerhalb von zwei Jahren kam es zu einer 1,2 bis 1,3-fachen Zunahme der Schwere von Gebrechlichkeit (Travison et al., 2011).

Die Stärkung der Muskelkraft und eine, wenn auch nur geringgradige Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit wurde durch Testosteronsubstitution in einigen kleinen Studien bei gebrechlichen älteren Männern ermittelt. Eine Bestätigung der Ergebnisse resultiert aus einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie, deren 274 Teilnehmer unter unabhängig lebenden Männern mit Frailty-Syndrom oder Pre-Frail-Syndrom, einem Spiegel an Gesamttestosteron ≤ 12 nmol/l und einem Alter ab 65 Jahren rekrutiert wurden. Bei den Männern, die sechs Monate Testosteron erhalten hatten, wurde gegenüber den Männern in der Placebo-Gruppe der Verlust an Beinmuskelfraft

verhindert und es verbesserten sich die Körperzusammensetzung, die körperliche Leistungsfähigkeit (trendmäßig) sowie die Lebensqualität (Srinivas et al., 2010). *Red.* ◀

Park WT, Shon O-J, Kim GB, 2023. Multidisciplinary approach to sarcopenia: a narrative review. *J Yeungnam Med Sci* doi: 10.12701/jyms.2023.00724.

Hyde Z, Flicker L, Almeida OP, et al. 2010. Low free testosterone predicts frailty in older men: the Health in Men study. *J Clin Endocrinol Metab* 95:3165–3172.

Travison TG, Nguyen A-H, Naganathan V, et al. 2011. Changes in reproductive hormone concentrations predict the prevalence and progression of the frailty syndrome in older men: the Concord Health and Ageing in Men Project. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 2464–2474.

Spry NA, Taaffe DR, England PJ, et al. 2013. Long-term effects of intermittent androgen suppression therapy on lean and fat mass: a 33-month prospective study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 16:67–72

Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Conolly MJ, et al. 2010. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 95:639–650.

Anzeige

Anzeige

Harnsteinanalyse – Schlüssel zur individuellen Metaphylaxe

Etwa 50% der Urolithiasis-Patienten erleiden mindestens ein Steinrezidiv. In 10-20% der Fälle ist mit drei oder mehr Rezidiven zu rechnen. Eine individuelle Metaphylaxe senkt das Rezidivrisiko auf etwa 10% [1]. Voraussetzung dafür ist die Kenntnis der Harnsteinzusammensetzung.

Die deutsche S2k-Leitlinie empfiehlt die Harnsteinanalyse grundsätzlich beim Erstereignis. Bei Rezidivsteinen unter Prävention, frühem Auftreten trotz vorheriger vollständiger Sanierung oder spätem Wiederauftreten nach längerer, steinfreier Zeit sollte ebenfalls eine Harnsteinanalyse erfolgen [2]. Die Versorgungsrealität sieht leider oft anders aus. „Dabei ist die Harnsteinanalyse im Speziallabor eine etablierte, schnelle und kostengünstige Methodik“, so Dr. Stefan Latz, Leiter des Harnsteinanalysezentrum Bonn.

Neben der Infrarot (IR)-Spektroskopie stehen die Röntgendiffraktion und die Polarisationsmikroskopie zur Verfügung. Nass-chemische Verfahren finden kaum mehr Anwendung.

Im Harnsteinanalysezentrum Bonn wird die IR-Spektroskopie angewendet. „Die technische Weiterentwicklung zur Fourier-Transform-Infrarot (FTIR)-Spektroskopie in ATR (attenuated total reflection)-Technik ermöglicht heutzutage eine Analyse innerhalb weniger Sekunden ohne Anfertigung von Kaliumbromid-Presslingen“, so Latz.

Mit der IR-Spektroskopie kann die Harnsteinzusammensetzung schnell und kostengünstig bestimmt werden

Das IR-Spektrum ist wie ein Daumenabdruck. Sogenannte Valenz- und Deformationsschwingungen führen zu charakteristischen Spektren. Die Hauptkomponente des vorliegenden Harnsteins kann damit sicher nachgewiesen werden. Durch bekannte Vergleichsspektren können bis zu vier einzelne Komponenten bei Mischsteinen detektiert werden. Die Auswertung erfolgt dabei semiquantitativ in Abstufungen von 5%. Auch die Spektren sehr selte-

ner Harnsteinarten und jene von Artefakten sind bekannt und können sicher unterschieden werden.

Die Harnsteinanalyse ist Voraussetzung für eine effektive Prävention

„Die Harnsteinanalyse ist die Basis jeder effektiven Harnsteinmetaphylaxe“, so Latz. Sie ermöglicht steinartspezifische Ernährungsempfehlungen und hilft dabei zwischen nicht-Risiko- und Hochrisiko-Steinpatienten zu unterscheiden. Denn, so Latz, „der Nachweis eines Cystinsteins beispielsweise veranlasst den Behandler weitere Diagnostik und eine medikamentöse Metaphylaxe einzuleiten.“ Patienten mit seltenen Steinarten sollten an ein spezialisiertes Zentrum angebunden werden. Sie benötigen eine ausgiebige metabolische Abklärung vor Einleitung einer (medikamentösen) Metaphylaxe.

Quelle: Desitin Arzneimittel GmbH

[1] Fisang C, Anding R, Müller SC, Latz S, Laube N. 2015. Urolithiasis an interdisciplinary diagnostic, therapeutic and secondary preventive challenge. Dtsch Arztebl Int 112: 83–91. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0083
[2] DGU. S2k-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Metaphylaxe der Urolithiasis (AWMF Registernummer 043 - 025). Aktualisierung 2018. Online verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/043-025l_S2k_Diagnostik_Therapie_Metaphylaxe_Urolithiasis_2019-07_1.pdf (abgerufen am 06. Januar 2023)

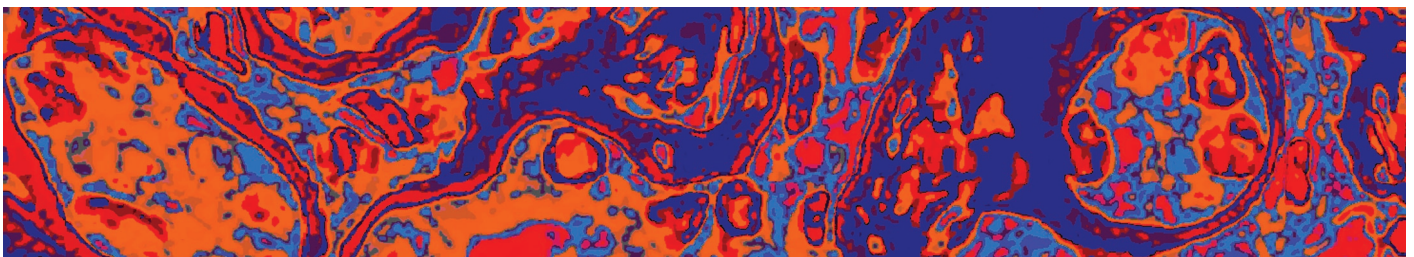


Im Harnsteinanalysezentrum Bonn wird die IR-Spektroskopie angewendet. Die technische Weiterentwicklung zur Fourier-Transform-Infrarot (FTIR)-Spektroskopie in ATR (attenuated total reflection)-Technik ermöglicht eine Analyse innerhalb weniger Sekunden ohne Anfertigung von Kaliumbromid-Presslingen. Bild: stock.adobe

Sie möchten für Ihre Patienten kostenlos Stein-Analyse-Kits* bestellen?

Dann schicken Sie eine Email an info@desitin.de

*Jedes Kit besteht aus einem Urinfilter, Versandmaterial sowie einem Anforderungsschein für das Labor.



Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom Verlängertes PFS unter Kombinationstherapie mit Cabozantinib und Atezolizumab – Erste Ergebnisse der Phase-III-Studie CONTACT-02

Für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) mit messbarem Weichgewebefall, die zuvor bereits eine neuartige Hormontherapie (NHT) erhalten haben, ist die Prognose meist schlecht: Ihre geschätzte Überlebenszeit beträgt lediglich 1-2 Jahre [1]. Nun geben erste Ergebnisse einer Phase-III-Studie Grund zur Hoffnung: Studienteilnehmende, die zur Behandlung ihrer Erkrankung eine Kombination aus dem Multi-Tyrosinkinase-Inhibitor (mTKI) Cabozantinib und dem Immun-Checkpoint-Inhibitor (CPI) Atezolizumab erhielten, profitierten im Vergleich zu einer zweiten NHT mit entweder Abirateron plus Prednison oder Enzalutamid [2, 3].

Erreichter primärer Endpunkt zeigt potenzielle Vorteile

Die multizentrische, randomisierte, Open-Label, kontrollierte Phase-III-Studie CONTACT-02 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie bestehend aus Cabozantinib und Atezolizumab im Vergleich zu einer zweiten NHT bei mCRPC-Patienten, die zuvor eine erste NHT erhalten hatten [2]. Nun erreichte die Pivotstudie den ersten ihrer beiden primären Endpunkte: Im Vergleich zum Kontrollarm profitierten die Studienteilnehmenden von einem klinisch signifikant verlängerten progressionsfreien Überleben (PFS) [2].

Weitere erste positive Trends

Neben den bereits signifikant positiven Ergebnissen zum PFS deutet die erste planmäßige Interimsanalyse der Studie auf weitere potenzielle Vorteile der mTKI-CPI-Kombinationsthera-

pie gegenüber einer zweiten NHT hin. Bezüglich des zweiten primären Endpunkts Gesamtüberleben (OS) lässt sich bereits ein positiver Trend zugunsten der Kombination erkennen. Um eine statistisch valide Aussage treffen zu können, läuft die Studie wie geplant weiter. Die nächste Datenanalyse in Bezug auf das OS wird zu einem späteren Zeitpunkt planmäßig durchgeführt. Im Vergleich zu den Sicherheitsprofilen der beiden Einzelsubstanzen wurden für die untersuchte Kombination Cabozantinib plus Atezolizumab keine neuen Sicherheitssignale festgestellt [2].

Rationale hinter der mTKI-CPI-Kombination beim mCRPC

Während frühere Studien eine erhöhte Expression von PD-1/PD-L1/2 in Prostatatumoren feststellten, zeigen neuere Daten, dass diese bei metastasierenden Prostataläsionen begrenzt sei – so konnten auch bisherige Studien zur CPI-Mono- oder Kombinationstherapie beim mCRPC nur einen begrenzten klinischen Nutzen belegen. Es gibt jedoch immer mehr Evidenz für den Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren als Monotherapie oder in Kombination mit CPI bei soliden Tumoren: So wurde der mTKI Cabozantinib beispielsweise in Europa bereits zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms (HCC), des Nierenzellkarzinoms (RCC) und des progressiven, metastasierten medullären Thyroidkarzinoms (DTC) als Mono- sowie als Kombinationstherapie mit dem CPI Nivolumab für die Behandlung des metastasierten RCC zugelassen. Da auch beim Prostatakarzinom die mit Tumorprogression assoziierten Tyrosinkinasen Tyro3, Axl und Mer überexprimiert werden,

erschien der Ansatz einer Kombination aus dem mTKI mit einem CPI naheliegend [3].

CONTACT-02 ist eine globale, multizentrische, randomisierte, Open-Label-Phase-III-Studie, an der 575 Erkrankte teilnehmen. Die Randomisierung der Studienteilnehmenden erfolgte 1:1 auf den experimentellen Behandlungsarm (Kombinationstherapie mit Cabozantinib und Atezolizumab) und den Kontrollarm (zweite neuartige Hormontherapie, entweder mit Abirateron plus Prednison oder mit Enzalutamid). Eingeschlossen wurden Männer mit mCRPC und messbarer viszeraler Erkrankung oder messbarer extrapelviner Adenopathie nach genau einer neuartigen Hormontherapie. Primäre Endpunkte der CONTACT-02-Studie sind das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS), sekundärer Endpunkt ist die objektive Ansprechrates (ORR). ◀

Quelle: Ipsen Pharma GmbH

Literatur:

- [1] Moreira DM, et al. 2017. Predicting Time From Metastasis to Overall Survival in Castration-Resistant Prostate Cancer: Results From SEARCH. Clin Genitourin Cancer 15: 60–66.e2.
[2] Clinical Trials. Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab Versus Second NHT in Subjects With mCRPC (CONTACT-02). Online unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04446117?term=NCT04446117&rank=1>. Letzter Zugriff: 31.08.2023
[3] Agarwal N, Azad A, Carles J, et al. 2022. A phase III, randomized, open-label study (CONTACT-02) of cabozantinib plus atezolizumab versus second novel hormone therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Future Oncol 18(10):1185–1198. doi: 10.2217/fo-2021-1096. Epub 2022 Jan 17.

Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC)

Triple-Therapie verändert die Therapielandschaft

Darolutamid (Nubeqa®) in Kombination mit Androgendeprivationstherapie (ADT) und Docetaxel ist eine neue Option in der Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC). Die Zulassungserweiterung der Triple-Therapie erfolgte auf Basis der Ergebnisse der ARASENS-Studie [1].

ARASENS ist eine internationale, doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie. Darin erhielten 1.306 mHSPC-Patienten in 2 Studienarmen 6 Zyklen Docetaxel plus ADT sowie 1:1 randomisiert Darolutamid (600 mg 2x tgl.) oder Placebo. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS).

Signifikante Senkung des Sterberisikos

Die Kombination aus Darolutamid + ADT + Docetaxel führte zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens, das Mortalitätsrisiko sank unter der Triple-Therapie um 32,5% im Vergleich zu Placebo. Die Zeit bis zum metastasierten kastrationsresistenten (mCRPC-)Stadium konnte um 64% verlängert werden. Damit sei Darolutamid der einzige beim mHSPC zugelassene Androgenrezeptor-Inhibitor (ARI), der gegenüber einem bis dato in den Leit-

linien empfohlenen Standard Docetaxel plus ADT getestet wurde und eine signifikante Verlängerung gezeigt hat, bemerkte Prof. Dr. Martin Bögemann, Universitätsklinikum Münster. Der OS-Vorteil wurde konsistent über alle Subgruppen hinweg beobachtet, auch unabhängig von Tumorumfang und dem Risikostatus [2].

Die Verbesserung weiterer klinisch relevanter sekundärer Endpunkte wie Schmerzprogression, Verlängerung der Zeit bis zum ersten symptomatischen skeletalen Ereignis (SSE) und bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie wurden ebenfalls erzielt.

Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen während der Behandlung waren in beiden Behandlungsarmen insgesamt vergleichbar. Mit 13,5 % versus 10,6 % waren auch die Abbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen vergleichbar.

„Darolutamid ist ein besonders geeigneter Kombinationspartner, der die Wirksamkeit von ADT und Docetaxel ergänzt und verstärkt“, erklärte Prof. Bögemann.

Die Kombination der Wirkmechanismen von Darolutamid, ADT und Docetaxel hat das Potenzial, das Leben von Patienten mit mHSPC signifikant zu verlängern und den Krankheitsprogress zu verzögern. Wichtig ist auch, dass die Zugabe von Darolutamid keine klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen mit Docetaxel aufweist [3].

Darolutamid ist bereits in Kombination mit ADT bei nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC) mit hohem Risiko für die Entwicklung von Metastasen zugelassen. Dabei ist neben dem Hinauszögern der Progression auch der langfristige Erhalt der Lebensqualität wichtig.

Option für breite Patientenklientel

Dass für das Darolutamid-Regime eine breite Patientenklientel in Frage kommt, bestätigte auch Dr. Eva Hellmis, Urologi-

cum Duisburg. Sie stellte drei Kasuistiken unterschiedlicher Patienten vor, die von der Triple-Therapie profitieren können:

Die ersten beiden Patienten erhielten die Diagnose de novo mHSPC (high volume, high risk): Darunter ein 70-Jähriger, der sich bei Diagnosestellung wegen einer kardialen Vorbelastung in einem schlechten Allgemeinzustand befand und initial einen hohen PSA-Wert aufwies. Der zweite Patient war erst Mitte 50, wies aber mit einem Gleason-Score von 10 einen sehr aggressiven Tumor auf und litt unter massiven Beschwerden. Zudem war er familiär vorbelastet. Für beide Patienten fiel die Entscheidung für die Triple-Therapie mit Darolutamid plus ADT und Docetaxel.

Der dritte Fall, ein weiterer Mittfünfziger, wurde de novo ein low volume, low risk mHSPC mit nur wenigen Metastasen diagnostiziert. Aufgrund seines jungen Alters und der Symptomatik äußerte er den Wunsch nach einer intensivierten Behandlung, weshalb auch er die Triple-Therapie erhielt.

„Mir ist wichtig zu betonen, dass es bei der Auswahl dieser Therapieoption nicht nur auf Tumorumfang und Risiko der Erkrankung ankommt. Eine Reihe weiterer Faktoren wie Aggressivität der Metastasen, tumorbedingte Symptomatik, familiäre Vorbelastung und selbstverständlich der Behandlungswunsch des Patienten sind jeweils bei der Entscheidung für eine frühe Therapieintensivierung ebenso relevant“, resümierte Dr. Hellmis schließlich. ◀

Helga Vollmer, M.A., München

Quelle: „Ein intergalaktisches Symposium zur Uro-Onkologie: Neue Welten in der Therapie des Prostata-Karzinoms“ von Bayer auf dem 75. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie am 21.09. 2023 in Leipzig

Literatur:

- [1] Smith MR, et al. 2022. N Engl J Med 386: 1132–1142
 [2] Hussain M, et al. 2023. J Clin Oncol, 2023. DOI: 10.1200/JCO.23.00041.
 [3] Rezazadeh A, et al. 2023. Presented at American Society of Clinical Oncology Genitourinary Cancers Symposium; San Francisco, CA. February 16-18, 2023; Abstract 148.

Mit freundlicher Unterstützung der Bayer Vital GmbH, Leverkusen PP-NUB-DE-0536-1

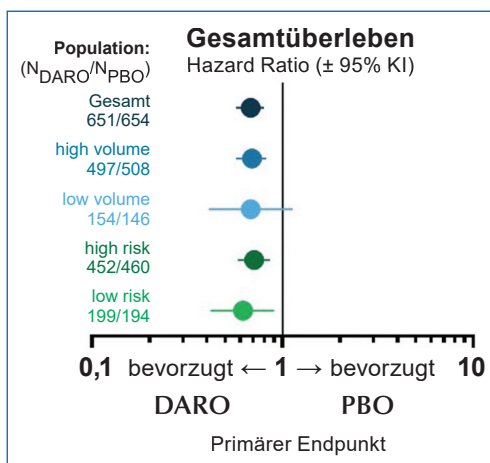


Abb.: ARASENS Post-hoc Analyse: Konsistenter Vorteil beim Gesamtüberleben über volume und risk Gruppen hinweg (Hussain et al., 2023)

Ein Fall aus der Praxis:

Erstlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC)

Frau Prof. Dr. Susanne Krege, Klinik für Urologie, Kinderurologie und urologische Onkologie, Essen, präsentierte den fiktiven Fall eines 53-jährigen Patienten mit klarzelligem Nierenkarzinom links und 2 kleinen simultanen Lungenfiliae. Die einzige Nebendiagnose war ein mäßiger Hypertonus.

Wie ging das Team von Frau Professor Krege vor?

Zunächst wurde der Patient links nephrektomiert, die Pathologie ergab ein klarzelliges RCC pT3a.

Die Überlegung war, ein kurzes Intervall der Rekonvaleszenz abzuwarten, dann ein Restaging der Lungenfiliae vorzunehmen, um bei stabilem Befund der Lungenbefunde diese evtl. zu reseziieren und ggf. dann adjuvant Pembrolizumab (Keytruda®) zu verabreichen. „Wir haben auf der einen Seite die Histologie eines pT3a-Befundes, und Pembrolizumab adjuvant ist ja auch für M1 vorgesehen und auch wenn man die Metastasen komplett reseziert hat“, sagte Krege.

Allerdings kriegte der Patient sehr kurzfristig einen ausgeprägten Progress des Lungenbefundes, so dass dieses Konzept nicht mehr zum Tragen kam und doch die Erstlinientherapie für ein mRCC begonnen werden musste.

Die Lokalisation der Metastasen spielt in Bezug auf die Auswahl der Therapie auch eine Rolle – im Gehirn oder in der Lunge, symptomlos oder die Patienten störend – und sollte unbedingt mit ins Kalkül gezogen werden.

Nach Risiko-Einteilung der IMDC-Kriterien (Motzer und Heng) wurde der Tumor eingeordnet als einer mit intermediärem Risiko. Dafür lautet die evidenzbasierte Empfehlung in den Leitlinien, dass man fünf mögliche Kombinationen anwenden kann:

- Pembrolizumab + Axitinib
- Avelumab + Axitinib
- Nivolumab + Cabozantinib
- Pembrolizumab + Lenvatinib (die ersten 4 Kombinationen für alle Risikogruppen)

- Nivolumab + Ipilimumab (nur für intermediäres und hohes Risiko).

Nach welchen Kriterien wählt man nun die geeignete Kombination für den Patienten aus?

Der Behandler sollte neben der Berücksichtigung von Komorbiditäten das Ziel der Therapie und die Wünsche des Patienten abwägen. Dabei sollte er im Hinterkopf behalten, dass Arzt und Patient bei dem Handling der Therapie auch mit Nebenwirkungen zurechtkommen müssen, die vielleicht doch einen Krankenhausaufenthalt notwendig machen – was aber auf dem Land sicher nicht gleich in der Nähe ist, konstatierte Krege.

Bei diesem Patienten war die mäßige Hypertonie vernachlässigbar. Der Patient ist selbstständig, in zweiter Ehe verheiratet und hatte einen 9-jährigen Sohn. Er möchte ein gutes und langanhaltendes Ansprechen der Therapie, wenn möglich eine komplette Remission (CR), und ist bereit dazu, Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen.

In Frage kommt beispielsweise die Kombination aus Lenvatinib + Pembrolizumab, die im Vergleich zu Sunitinib ein Ansprechen von über 70% gezeigt hat (CLEAR-Studie, Motzer et al., ASCO 2023), eine komplette Remissionsrate (CR) von 18%, ein progressionsfreies Überleben (PFS) im Median von 24 Monaten und ein Gesamtüberleben (OS) im Median von 53,7 Monaten. „Das sind die aktuellsten Zahlen und das ist von keiner der anderen Kombinationen so erreicht“, sagte Krege. Allerdings sind aber auch die Grad-3-5-Toxizitäten mit 80% höher als im Vergleich zu den anderen Kombinationen. Krege hätte auf keinen Fall die Kombination Nivolumab + Cabozantinib gewählt, weil sie gern für die Zweitlinientherapie als sinnvolle Option Cabozantinib „aufhebt.“

„Was Patienten wirklich wollen“, zeigt eine Auswertung der Patientenpräferenz (n=377, alle Patienten mit metastasierter Erkrankung) bezüglich des Therapie-Outcomes, die Battle et al., ASCO 2023, erhoben hat: Priorisiert werden das Tumoran-

sprechen, die komplette Remission und auch die Dauer des Ansprechens.

„Auch ich kann Ihnen nicht sagen, welche Kombination das Rennen macht, es wird immer so sein, dass Ärzte aus den wissenschaftlichen Daten, die sie zur Verfügung haben, Schlüsse ziehen müssen, gleichzeitig aber auch schauen müssen, was der Patient will“, schloss Krege.

Etwa 10-15% der Patienten mit einem RCC von niedrigem Risiko, die nicht zur intravenösen Therapie alle zwei Wochen in die Klinik kommen können, können weiterhin von einer Tyrosinkinase-Hemmer-Monotherapie profitieren. Denn bei diesen selektionierten Patienten (niedriges Risiko) gibt es keinen Überlebensvorteil zugunsten der Kombination im Vergleich zur TKI-Monotherapie, ergaben gut gemachte Metaanalysen übereinstimmend als Update auf dem letzten ASCO 2023, ergänzte Prof. Peter J. Goebell, Erlangen, in der Diskussion.

Prof. Christian Doehn, Urologikum Lübeck, erläuterte Daten der KEYNOTE-564-Studie mit Pembrolizumab vs. Placebo (n=jeweils 500), die im Ergebnis als einzige von den Checkpoint-Inhibitoren positiv verlaufen ist. Als Definition des Disease Free Survival (DFS) erfasste sie Lokalrezidiv, Fernmetastase, Tod und Zweitumor. Overall Survival (OS)-Daten werden zeitnah nicht verfügbar sein.

Etwa 20% der 1.000 Teilnehmer hielten die Studie nicht 1 Jahr lang durch und 30% erlitten eine höhergradige Nebenwirkung. Nach 1 Jahr adjuvanter Therapie mit Pembrolizumab erreichten 85,7% der Patienten ein DFS und nach 24 Monaten sind es noch 77,3%.

In der Intermediären und High-Risk-Gruppe ohne Metastasen gilt also als Number Needed to Treat (NNT), dass man 11 Patienten behandeln muss, um 1 Rezidiv zu verhindern. Liegen Metastasen vor, beträgt die NNT nur 2,5, schloss der Referent. ◀

Dr. med. Nana Mosler, Leipzig

Symposium anlässlich des 75. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) e.V. „Das Nierenzellkarzinom – Behandlungskonzepte für heute und morgen“ am 21. September 2023 in Leipzig veranstaltet von der MSD Sharp & Dohme GmbH, München

75. DGU-Kongress: Studien zu prognostischen und prädiktiven Faktoren bei urologischen Tumoren

Der 75. DGU-Kongress unter der Leitung von Prof. Dr. Martin Kriegmair fand im Zeichen der Interdisziplinarität und der Transformation statt. An vier Kongresstagen wurden 6.200 Teilnehmern unzählige wissenschaftliche Vorträge, Filmbeiträge und klinische Studien präsentiert. Wir haben eine Auswahl an Studien zu prognostischen und prädiktiven Faktoren bei urologischen Tumoren für Sie ausgesucht. Auch die Lebensqualität der Patienten, die mehr und mehr im Fokus klinischer Forschung steht, soll bei dieser Berichterstattung nicht zu kurz kommen.

Prostatakarzinom Lymphatische Invasion zeigt unabhängigen prognostischen Einfluss

Der Stellenwert der lymphatischen Invasion im Prostatektomiepräparat auf die Prognose von Prostatakarzinompatienten wurde mithilfe der Daten von 27.329 Patienten, die sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben, geprüft [1]. Die Patienten wurden im Zeitraum von April 2005 bis Dezember 2019 konsekutiv an der Martini-Klinik in Hamburg behandelt. Analysiert wurde der Einfluss

der lymphatischen Invasion bei Patienten mit und ohne nodale Metastasierung anhand der Endpunkte biochemisches Rezidiv, Krankheitsprogression und krebspezifische Mortalität.

Bei 22.216 Patienten wurde eine pelvine Lymphadektomie durchgeführt und median 11 Lymphknoten entfernt. 11% der Patienten waren nodal metastasiert und 15,4% wiesen eine lymphatische Invasion auf. Bei 2.278 Patienten wurden nur die lymphatische Invasion (N0L1) und bei 1.739 Patienten auch nodale Metastasen (N1L1) beobachtet. Bei 199 Patienten konnte der Lymphknotenbefall nicht beurteilt werden (NXL1). Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 61 Monaten wurde L1 als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten eines biochemischen Rezidivs (HR=1,43) (Abb. 1), einer Krankheitsprogression (HR=1,59) und der höheren krebspezifischen Mortalität (HR=1,51) identifiziert. Eine lymphatische Invasion habe somit einen unabhängigen Einfluss auf die Prognose von Prostatapatienten, was insbesondere bei den Stadien NX und N0 die Behandlungsentscheidung verändern könnte, schlussfolgerten die Autoren. Bei der Risikostratifizierung auf Grundlage der endgültigen Pathologie könnten sich diese Erkenntnisse als wertvoll erweisen.

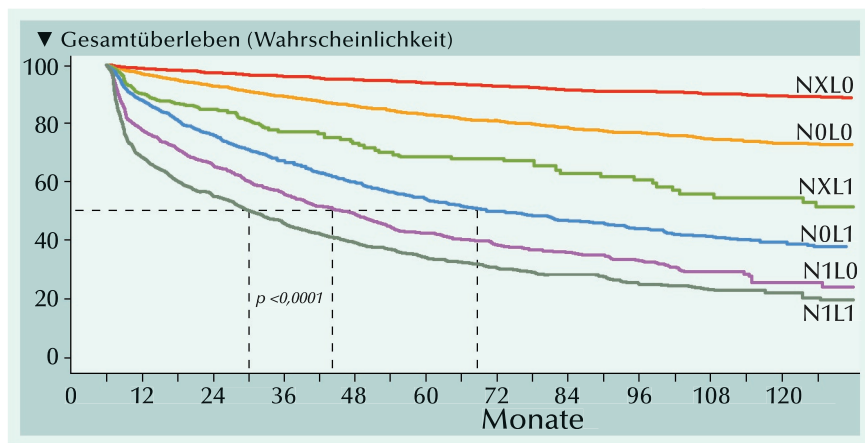


Abb. 1: Zeit bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs in Abhängigkeit vom Metastasierungsstatus (mod. nach [1]).

Lebensqualität ist wertvoller und robuster prognostischer Faktor

Nachdem die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Therapiebeginn bereits bei diversen Tumorentitäten als prognostischer Faktor identifiziert werden konnte, gelang dies auch für das Prostatakarzinom mit intermediärem Risiko [2]. Verwendet wurden die Daten von 4.750 Patienten der Urologischen Klinik und Poliklinik der LMU München, deren gesundheitsbezogene Lebensqualität vor radikaler Prostatektomie mithilfe des EORTC QLQ-C30-Fragebogens prospektiv ermittelt wurde.

Im Ergebnis bestätigte sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der multivariaten Analyse als unabhängiger Prädiktor für ein längeres metastasenfreies Überleben (MFS) (HR=0,98; 95% CI 0,97-0,99; $p=0,028$) und ein längeres Gesamtüberleben (OS) (HR=0,97; 95% CI 0,95-0,99; $p=0,008$). Mit der präoperativen Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte die prognostische Genauigkeit des verwendeten Vorhersagemodells für MFS und OS um 6% bzw. 8% verbessert werden.

Veränderte Wahrnehmung der Kontinenz über die Zeit

Die Verwendung von Daten zur Kontinenz nach radikaler Prostatektomie scheitert häufig an verschiedenen genutzten Definitionen. Um die subjektive Wahrnehmung der Patienten als Basis der besten Definition zu nehmen, wurden 718 Patienten, die sich im Rahmen der LAP-01-Studie einer robotergestützten oder einer laparoskopischen radikalen Prostatektomie unterzogen hatten, bezüglich der Kontinenz befragt [3]. Die Fragebögen wurden präoperativ sowie nach 3, 6 und 12 Monaten ausgefüllt. Erfragt wurde die Anzahl der täglich verwendeten Vorlagen, ob Patienten unter Inkontinenz leiden und die Beantwortung des symptom-basierten Inkontinenzfragebogens ICIQ-SF.

Es zeigte sich, dass sich die beste Definition der Kontinenz entsprechend der Patientenwahrnehmung über die Zeit änderte. 3 Monate nach der Operation spiegelte die Definition „0 Vorlagen oder eine Sicherheitsvorlage“ am besten die Patientenwahrnehmung der Kontinenz wider, nach 6 und 12 Monaten wurde „0 Vorlagen“ von den Patienten als beste Kontinenzdefinition gewertet (Abb. 2). Der ICIQ-SF war insbesondere kurz nach der radikalen Prostatektomie von Bedeutung, zeigte im Zeitverlauf aber eine zunehmende Abweichung von dem subjektiven Kontinenzempfinden.

Präoperative LUTS beeinflussen Lebensqualität

Patienten mit Störungen des unteren Harntrakts (LUTS, lower urinary tract symptoms) vor einer radikalen Prostatektomie wiesen im Langzeitergebnis eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität als Patienten ohne LUTS auf, so das Ergebnis der Analyse aus einer an der LMU München prospektiv erhobenen Datenbank [4]. Die mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-PR25 präoperativ, 3 Monate nach radikaler Prostatektomie und danach jährlich bis zu maximal 120 Monate erhobenen Daten von 2.727 Patienten mit und 3056 Patienten ohne LUTS wurden verglichen.

Während Patienten mit LUTS präoperativ eine signifikant schlechtere allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität angaben als Patienten ohne LUTS, war diese langfristig vergleichbar. Perioperativ verbesserte sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten mit LUTS signifikant. In der multivariablen Analyse bestätigte sich ein höherer präoperativer IPSS (International Prostate Symptom Score)-Wert aber als unabhängiger Prädiktor für eine verschlechterte langfristige gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Urothelkarzinom Neuer Ansatz zum Einschätzen eines immuntherapeutischen Ansprechens

Die Veränderung des Milzvolumens wurde in Zusammenhang mit einer immunonkologischen Therapie bei verschiedenen Tumorentitäten beschrieben. Um diesen potenziellen Surrogatmarker für das metastasierte Urothelkarzinom zu prüfen, wurden Daten von 35 Patienten dieser Entität, die zwischen 2017 und 2021 in der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz mit Pembrolizumab behandelt wurden, analysiert [5]. Das Milzvolumen wurde zu Therapiebeginn sowie 3 und 9 Monate danach mithilfe einer in domo entwickelten basierten Methode zur Sequenzierung der Milz gemessen.

Prätherapeutisch lag das Milzvolumen bei median 215,01 ml, nach 3 Monaten bei 226,6 ml und nach 9 Monaten bei 202,74 ml. Ein statistisch signifikanter Einfluss auf das OS oder das progressionsfreie Überleben (PFS) konnte für diese kleine Patientenkohorte weder univariat noch multivariat nachgewiesen werden. Der beschriebene methodische Ansatz eines radiologischen Surrogatmarkers für das Ansprechen einer immunonkologischen Therapie beim metastasierten Urothelkarzinom sollte anhand eines größeren Patientenkollektivs und bei anderen urologischen Entitäten weiterverfolgt werden, erachteten die Autoren.

Kostengünstiges Therapie-Monitoring unter Vinflunin-Therapie

Die Therapie mit Vinflunin zeigt auch bei intensiv vorbehandelten Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom Wirksamkeit, so die Ergebnisse einer retrospektiven multizentrischen Studie [6]. Eingeschlossen wurden 76 bzw. 83 Patienten mit oder ohne vorangegangener Immuncheckpointtherapie. Es sprachen mit 19,0% versus 14,8% numerisch häufiger Patienten

mit Immuntherapie auf Vinflunin an ($p=0,539$). Das PFS betrug 2,47 versus 2,32 Monate ($p=0,330$) und das OS 8,72 versus 6,71 Monate ($p=0,603$). Patienten mit evaluierbarem modifizierten Glasgow-Prognose-Score (mGPS) zeigten bei einem Wert von 0 eine höhere Ansprechrate verglichen mit einem mGPS ≥ 1 (25,8% versus 13,2%). Ein Ansprechen bezüglich des C-reaktiven Proteins (CRP) war bei 42,1% der evaluierbaren Patienten mit einem Therapieansprechen assoziiert, während nur 9,3% der Patienten ohne CRP-Ansprechen ein Therapieansprechen zeigten ($p=0,005$). Der mGPS und das CRP-flare-Phänomen könnten somit kostengünstig zum Therapie-Monitoring herangezogen werden, bemerkten die Autoren.

Tumorbudding zur Abschätzung des Progressionsrisikos

Beim pT1 high grade Urothelkarzinom kann das Tumorbudding einen aggressiven Verlauf anzeigen [7]. Als Tumorbudding werden Tumoreinzellen oder kleine Tumorzellgruppen an der invasiven Tumorfront beschrieben, die sich beim kolorektalen Karzinom als unabhängiger histologischer Prognosefaktor erwiesen haben. In einer retrospektiven Untersuchung wurde das Material der transurethralen Resektion (TUR) von 259 Patienten mit Erstdiagnose eines

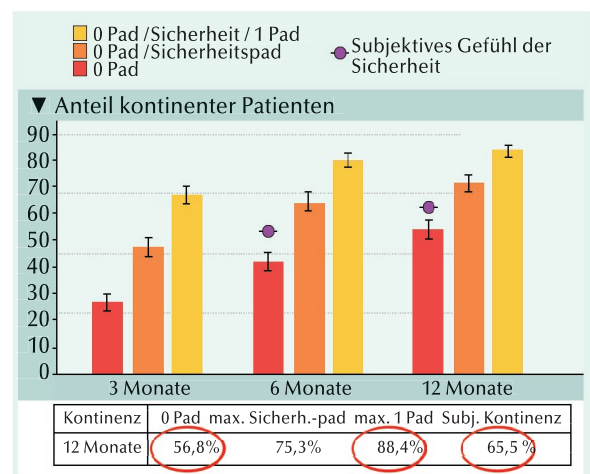


Abb. 2: Subjektive Wahrnehmung der Kontinenz nach radikaler Prostatektomie (mod. nach [3]).

pT1 high grade Karzinoms mikroskopisch analysiert. In 20,8% der Proben wurde ein Tumor budding gesehen. Mit einer Nachbeobachtungszeit von 49 Monaten zeigte sich bei positivem Befund ein signifikant kürzeres PFS ($p < 0,001$). In der multivariaten Analyse wurde mit dem Tumor budding ein unabhängig erhöhtes Progressionsrisiko identifiziert. Da das Tumor budding einfach und unabhängig von der Ortierbarkeit der Gewebeprobe bestimmbar ist, sei ein Einsatz in der Routine-Diagnostik zur Risikogruppenstratifizierung, insbesondere zur Frage der Frühzystektomie vielversprechend, so das Fazit der Autoren.

Nierenzellkarzinom Vielversprechender Prädiktor für ein Ansprechen unter Cabozantinib

Um mögliche Prädiktoren für das Ansprechen unter einer Cabozantinib-Therapie zu identifizieren, untersuchte eine Arbeitsgruppe des Universitätsklinikums der TU Dresden Gensignaturen von 20 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom [8]. Die Patienten hatten eine Monotherapie in der ersten oder späteren Therapielinie erhalten. Die DNA wurde aus archiviertem Primärtumor- oder Metastasengewebe extrahiert und auf 328 Gene mittels Genpanel sequenziert.

18 Patienten konnten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4,35 Jahren ausgewertet werden, davon waren 6 in der ersten und 12 in einer späteren Therapielinie mit Cabozantinib behandelt worden. In der Varianzanalyse zeigten sich 26 pathogene Genalterationen mit 68 Allelen. Am häufigsten traten Alterationen der Gene PBRM1 und SETD2 mit jeweils 7 Allelen, von VHL mit 11 Allelen und CHEK2 mit 14 Allelen auf. Im Median sprachen die Patie-

nen 10,5 Monate auf Cabozantinib an (95% CI 6,2-14,7). Lag eine Alteration des SETD2-Gens vor, war der Median für die Zeit des Ansprechens noch nicht erreicht, wohingegen Patienten mit SETD2-Wildtyp median 8,4 Monate ansprachen ($p = 0,024$). Die SETD2-Alteration ist laut diesen Studienergebnissen ein vielversprechender Prädiktor für ein längeres Ansprechen unter der Therapie mit Cabozantinib.

Mögliche Unterschiede der Lebensqualität aus Patienten- und Ärztesicht

Die Erhebung der Lebensqualität bei 32 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom unter einer Erstlinientherapie mit Tivozanib und den Arztberichten wies eklatante Unterschiede in der Patienten- und Ärztesicht auf [9]. In der T-Rex-Studie wurden Patienten mit einem medianen Alter von 75,4 Jahren mittels der Fragebögen FKS-19 und PRO-CTCAE nach ihrer Lebensqualität befragt. Unerwünschte Ereignisse wurden nach CTCAE 4.03 bewertet.

Von den Ärzten wurden als häufigste Nebenwirkungen Grad 1-2 für 34,4% der Patienten Durchfall, sowie Übelkeit in 21,9% sowie Hypo-/Hypertonie in 15,6% der Fälle berichtet. An Nebenwirkungen Grad 3-4 traten Durchfall und Herzfunktionsstörungen jeweils bei 6,3% der Patienten auf. Was die Patienten im PRO-CTCAE-Fragebogen als häufigste Symptome angaben, waren Mundtrockenheit (91%), Müdigkeit (83%), Anorexie (83%) und trockene Haut (83%). Als schwere Symptome wurden Müdigkeit von 44% der Patienten, Mundtrockenheit von 39% sowie Anorexie, trockene Haut und Dysphonie jeweils von 35% angegeben. Die Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten erfolgte am häufigsten durch Müdigkeit (78%), Dyspnoe (70%) und Konzentrationsprobleme (70%).

Alle Patienten, die bei einer Rücklaufquote von 71% einen FKS-19-Fragebogen ausfüllten, berichteten von einer Beeinträchtigung ihrer Arbeitsfähigkeit, Lebensfreude oder Lebensqualität. Die krankheitsbezogenen FKS-19-Scores wiesen für je 92% der Patienten Appetitlosigkeit und Energiemangel sowie für 89% Schlafstörungen aus. Die Autoren schlossen aus den Ergebnissen, dass Beeinträchtigungen von hoher Patientenrelevanz möglicherweise nicht routinemäßig von Ärzten gemeldet werden. ◀

Quelle: 75. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU), 20.-23. September 2023, Leipzig

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerbeurg

Referenzen:

- [1] Pose RM, et al. Update: Prognostische Bedeutung der Lymphgefäßinvasion bei Patienten mit Prostatektomie. DGU 2023, Abstr. #V15-01
- [2] Westhofen T, et al. Validierung der baselne Health Related Quality of Life als unabhängiger prognostischer Faktor für das onkologische Outcome beim intermediate-risk Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie. DGU 2023, Abstr. #V15-04
- [3] Kuntze AS, et al. Was bedeutet Kontinenz für den Patienten nach radikaler Prostatektomie – subjektive Wahrnehmung und objektiv erhobene Parameter im Rahmen einer prospektiv randomisierten Studie. DGU 2023, Abstr. #V15-03
- [4] Westhofen T, et al. Der Einfluss der präoperativen LUTS auf die Health related Quality of life nach radikaler Prostatektomie – Langzeit Ergebnisse einer Propensity Score-gematchten Kohorte. DGU 2023, Abstr. #V15-05
- [5] Duwe G, et al. Veränderung des Milzvolumens als Surrogatmarker für das Ansprechen einer Immuntherapie beim metastasierten Urothelkarzinom – Untersuchung und Ausblick eines neuen methodischen Ansatzes unter Anwendung Künstlicher Intelligenz. DGU 2023, Abstr. #V30-04
- [6] Schreen W, et al. Effektivität von Vinflunin bei Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom nach Vortherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren – Ergebnisse einer multizentrischen Studie. DGU 2023, Abstr. #V30-09
- [7] Bultmann S, et al. Tumor budding beim pT1 high grade Urothelkarzinom der Harnblase: ein unabhängiger Parameter zur Abschätzung des Progressionsrisikos. DGU 2023, Abstr. #V32-01
- [8] Borkowetz A, et al. SETD2-Alteration ist ein vielversprechender Prädiktor für das Ansprechen unter Cabozantinib bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom. DGU 2023, Abstr. #V36-09
- [9] Doehn C, et al. T-Rex-Studie: Lebensqualität in der Erstlinienbehandlung des Nierenzellkarzinoms mit Tivozaninib. DGU 2023, Abstr. #V36-08.

Früher Enzalutamid-Einsatz: mehr Therapiestabilität möglich

Enzalutamid in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) ist zur Behandlung Erwachsener mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom (PCa) breit zugelassen*. Die ARCHES-Studie zeigt: Insbesondere der frühe Einsatz im metastasierten hormonsensitiven PCa (mHSPC) kann Vorteile bergen, die man Patienten nicht vorenthalten sollte.

Längere mediane Therapiedauer

In den Phase-III-Studien ARCHES (mHSPC), PREVAIL (asympt. / mild sympt. mCRPC vor Chemotherapie) und AFFIRM (mCRPC nach Chemotherapie) war die mediane Therapiedauer unter Enzalutamid (XTANDI™)* jeweils länger als unter Placebo*. Über alle 3 Studien hinweg betrachtet nahm sie jedoch mit Fortschreiten der Erkrankung in beiden Armen ab (Abb. 1). Je früher Enzalutamid also im fortgeschrittenen PCa zum Einsatz kam, desto länger profitierten Patienten von den Vorteilen der Therapie [1–3].

Frühe Enzalutamid-Therapie

Ein weiterer Vorteil der frühen Enzalutamid-Therapie gegenüber Placebo zeigt sich beim Überleben: Das Sterberisiko war signifikant um 34 % re-

duziert (HR 0,66; 95%-KI: 0,53–0,81; $p < 0,001$). Das mediane Gesamtüberleben (mOS) wurde in beiden Armen nicht erreicht (medianes Follow-up: 44,6 Monate).

Und das, obwohl die Studie nach der Primäranalyse entblindet wurde und Patienten von Placebo auf Enzalutamid wechseln konnten [1]. Die Crossover-Adjustierung ergab eine noch höhere, ebenfalls signifikante, Reduktion des Sterberisikos um 43 % vs. Placebo (HR 0,57; 95%-KI: 0,45–0,70; $p < 0,001$). Das mOS wurde in der Verum-Gruppe nicht erreicht und lag in der Kontrollgruppe bei 47,7 Monaten (95%-KI: 43,3–nicht erreicht) [1].

Post-hoc-Analyse

Eine Post-hoc-Analyse untersuchte das OS unter Enzalutamid vs. Placebo in Abhängigkeit von der Tumorlast (low- / high- volume) und der Metastasierung bei PCa-Diagnose (M0/M1). Dabei wurde in allen Subgruppen ein OS-Vorteil von ähnlichem Ausmaß wie bereits in der Gesamtpopulation beobachtet (medianes Follow-up: 44,6 Monate) [4].

Das mOS wurde unter Enzalutamid in keiner Subgruppe erreicht. Im Placebo-Arm überlebten Patienten mit hoher Tumorlast bzw. sekundärer Metastasierung median etwa 4 Jahre.

Nach Crossover-Bereinigung bewegten sich die Werte auf einem ähnlichen Niveau [4].

Erhalt der Lebensqualität

Die zu Therapiebeginn hohe Lebensqualität konnte unter Enzalutamid aufrechterhalten werden. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen dem Enzalutamid- und dem Placebo-Arm [5]. Die Verträglichkeitsdaten waren konsistent mit denen vorheriger Studien im nmCRPC und mCRPC. Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass die Verträglichkeit von Enzalutamid gut war [1]. ◀

Bitte beachten Sie bezüglich der Anwendungsgebiete sowie weiterer Informationen den Pflichttext für XTANDI™ (Enzalutamid) auf der Folgeseite.

Enzalutamid und Placebo wurden jeweils in Kombination mit einer ADT verabreicht. Der Einfachheit halber wird im Text auf die Nennung der ADT verzichtet.

* Enzalutamid ist derzeit in der EU angezeigt [6] zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakrebs (mHSPC) in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie (ADT), zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (castrationresistant prostate cancer, CRPC), zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem CRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist, und zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem CRPC, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet. ◀

Literatur:

- [1] Armstrong AJ et al. J Clin Oncol 2022; 40(15): 1616–1622 inkl. Supplement
- [2] Beer TM et al. N Engl J Med 2014; 371(5): 424–433
- [3] Scher HI et al. N Engl J Med 2012; 367(13): 1187–1197
- [4] Armstrong AJ et al. ASCO GU 2022, Abstract 115, Poster-Präsentation
- [5] Armstrong AJ et al. J Clin Oncol 2019; 37: 2974–2986 inkl. Supplement
- [6] Fachinformation XTANDI™. Aktueller Stand

Mit freundlicher Unterstützung von Astellas

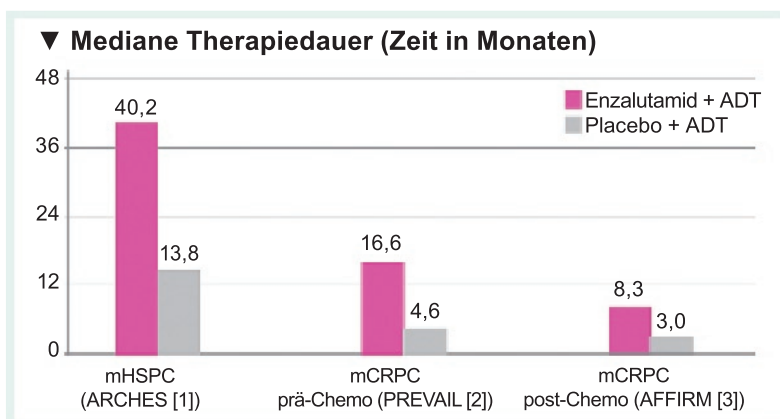


Abb. 1: Mediane Therapiedauer unter Enzalutamid vs. Placebo im fortgeschrittenen PCa (mod. nach [1–3]). ADT = Androgendeprivationstherapie, Chemo = Chemotherapie, mCRPC = metastasiertes kastrationsresistentes PCa, mHSPC = metastasiertes hormonsensitives PCa, PCa = Prostatakarzinom.

Anzeige

Männergesundheit: Hypogonadismus und Sexualmedizin

Relevante Aspekte der neuen EAU-Leitlinie „Sexual and Reproductive Health“ sowie die optimale Kommunikation bei sexuellen Problemen waren Themen eines Symposiums der Deutschen Gesellschaft für Mann und Gesundheit e.V. (DGMG) anlässlich des 75. DGU-Kongresses in Leipzig.

Neuerungen der EAU-Leitlinie

Prof. Dr. Michael Zitzmann, Münster, stellte die wichtigsten Neuerungen der EAU-Leitlinie zum Hypogonadismus vor. Negativ sei dabei, dass die wichtigsten Leitsymptome des Hypogonadismus wie Osteopenie, Anämie, Insulinresistenz, Typ-2-Diabetes und Adipositas zwar im Text der Leitlinie erwähnt seien, in der entscheidenden Zusammenfassung fehlten sie jedoch, was für die Praxis problematisch sein könnte. Zumal insbesondere die Symptome Insulinresistenz, Diabetes und Adipositas einen guten Zugang zum Thema Hypogonadismus auch für Internisten und Kardiologen böten.

Gut seien dagegen neue Empfehlungen zu den Kontrolluntersuchungen während einer Testosterontherapie, sagte Zitzmann. So sei u.a. die Überprüfung des Body Mass Index neu aufgenommen worden und beim PSA-Wert sowie beim Hämatokrit werde noch einmal auf die zusätzliche Überwachung nach sechs Monaten Therapie bei Risiko- bzw. ehemaligen Prostatakrebs-Patienten hingewiesen. Zum kardiovaskulären Risiko wurde betont, dass hypogonadale Patienten generell ein erhöhtes Risiko hätten, dieses aber nicht durch die Testosterongabe verursacht oder verschlimmert würde.

Im Diagnose-Algorithmus über den Grenzwert von freiem Testosteron werde laut Zitzmann nichts mehr gesagt. Lediglich in einem Nebensatz tauche plötzlich der neue relevante Wert von 225 pmol/l statt der bisherigen 243 pmol/l auf, wobei es sich hierbei immer um das kalkulierte und nicht das gemessene freie Testosteron handelt.

Sexuelle Probleme ansprechen

Betroffene Männer sprechen nur selten freiwillig über sexuelle Problemen, etwa eine erektile Dysfunktion, wie Dr. Viola Kürbitz, Westerstede, deutlich machte. Umso wichtiger sei eine sensible Kommunikation in der Praxis – wenn möglich unter Einbeziehung der Partnerin/des Partners. Dabei sei wissenswert, dass Beziehungen, Intimität und Sex verschiedene psychische, aber auch physische Effekte hätten, so Kürbitz. Neben der Erfüllung des Grundbedürfnisses nach körperlicher Nähe, der Stabilisierung der Partnerschaft, der genussvollen Belohnung durch einen Orgasmus und einer höheren Lebenszufriedenheit seien hier vor allem mögliche schlafanstoßende Effekte, eine Aktivierung des Immunsystems, eine Reduktion des Schmerzerlebens (etwa bei Migräne), eine Aufrechterhaltung genitaler Funktionen und eine allgemein bessere Gesundheit erwähnenswert.

Zu einer optimalen Kommunikation gehöre der Expertin zufolge eine Grundhaltung des medizinischen Fachpersonals, die von Akzeptanz, Toleranz, Empathie und Respekt geprägt sei. Gestik und Mimik sollten offen und freundlich sein, die Sprache einfach und verständlich. Darüber hinaus sei es inhaltlich wichtig, die Erwartungen an die Behandlung zu besprechen und die individuellen therapeutischen Optionen aufzuzeigen.

Immer auch an Testosteron denken

Dass Testosteron als „Königshormon“ des Mannes zahlreiche wichtige Funktionen hat – natürlich auch für die Sexualität, erklärte Prof. Dr. Frank Sommer, DGMG-Präsident. So könne es bei einem Hypogonadismus zu einer Libidoreduktion, einer erektilen Dysfunktion (ED), einer Ejaculatio tarda sowie zu Anorgasmie kommen. Bei entsprechenden Symptomen oder Beschwerden sollte daher immer auch an einen Testosteronmangel gedacht werden.

Liege ein solcher vor, zeigten initiale Studien zur Libido, dass sich diese durch



Jurymitglied Dr. Sebastian Landschulze, Grünenthal GmbH; Preisträger Ben Kendal; Prof. Dr. Tibor Szarvas, Prof. Dr. Frank Sommer, Jurymitglied und DGMG-Präsident (v.l.n.r.) ©Deutsche Gesellschaft für Mann und Gesundheit e.V.

eine entsprechende Testosterontherapie verbessert, so Sommer. Das Gleiche gelte für eine ED, insbesondere bei einer Störung des veno-occlusiven Systems: Hierbei hätten die betroffenen Männer einen erhöhten venösen Abfluss während der Erektion. Mithilfe einer Hormontherapie könne die Störung Sommer zufolge behoben und damit eine Regeneration mit mehr erfolgreichen Erektionen erreicht werden.

Medienpreis Männergesundheit

Der mit 5.000 Euro Preisgeld dotierte Preis „Medienpreis 2023 Männergesundheit“ der DGMG zeichnet eine herausragende medizinjournalistische Veröffentlichung aus, die ausschließlich im Publikumssektor in Print- oder Onlinemedien veröffentlicht wurde. Gewonnen hat ihn in diesem Jahr Ben Kendal, Journalist des RND RedaktionsNetzwerks Deutschland, mit seinem Beitrag „25 Jahre Viagra, die blaue Potenzpille, die alles änderte“, erschienen am 27. März 2023 auf www.rnd.de. ◀

Anne Göttenauer, Dortmund

Quelle: Symposium „Die aktuelle EAU-Leitlinie 2023 – Empfehlungen für die urologische Praxis“ anlässlich des 75. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU), Leipzig, 21. September 2023

Metastasiertes Prostatakarzinom (mCRPC)

Mit Olaparib + Abirateron wird eine deutliche Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens erreicht

Seit Ende 2022 steht für die Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) eine neue Therapieoption zur Verfügung: Die Kombination aus einem PARP-Inhibitor (PARPi) und einer neuen hormonellen Substanz.

Prof. Dr. med. Christian Gratzke, Freiburg, bestätigte, dass derzeit umfangreiche Auswahl an Medikamenten besteht, die ein Patient mit einem Prostatakarzinom erhalten kann. Bei allen therapeutischen Überlegungen gilt es zu berücksichtigen, dass nach der ersten Therapie wahrscheinlich auch eine zweite erfolgen wird. Es ist nicht sinnvoll, so Gratzke, Patienten beim Progress unter einer initialen Therapie mit Abirateron, Darolutamid, Enzalutamid oder Apalutamid erneut mit einem Hormonpräparat zu behandeln. Auch wenn jahrelang mit Abirateron und dann Enzalutamid oder in umgekehrter Reihenfolge behandelt wurde, so ist das aktuell kein Thema mehr. Heute ist man eher bestrebt, das Wirkprinzip zu wechseln. Daher sollte dem Patienten in der zweiten Therapielinie eine andere, nicht mehr ausschließlich auf Hormonebene wirkende Therapieform angeboten werden.

BRCA-Testung

Die BRCA-Testung (Mutation 1 oder 2) wird in der Gynäkologie seit Jahren praktiziert. In der Urologie muss der Umgang damit erst noch erlernt werden. Die Testung der Mutationen kann im Blut oder im Gewebe erfolgen. Olaparib plus Abirateron ist für die „All-Comers“ zugelassen. Dabei spielt die BRCA1- oder 2-Testung keine Rolle, d.h. es muss keine Mutation dafür vorliegen. Die Olaparib-Monotherapie ist dagegen nur bei BRCA1- oder -2 positiven Patienten gestattet. „Das trifft nur auf einen kleinen Prozentsatz der Patienten zu“, erklärte Gratzke. Bislang besteht die größte klinische Erfahrung mit Olaparib, einem Vertreter der PARPi, während

Niraparib und Talazoparib mehr auf Kongressen diskutiert werden. Der Vollständigkeit halber erwähnte Gratzke noch die Chemotherapien mit Docetaxel und eventuell nachfolgend Cabazitaxel. Im zunehmenden Umfang spielt auch die neu zugelassene Radioliganden-Behandlung mit Lutetium ¹⁷⁷Lu-PSMA eine Rolle.

Neuer Wirkmechanismus

„Wird eine zur Vermehrung neigende Prostatakarzinom-Zelle mit einer Androgeninhibierenden Medikamenten-Kombination behandelt, verhindert das die androgenabhängige Expression der zur Zellvermehrung erforderlichen Menge an Wachstumsfaktoren. Zudem führt die PARP-Inhibition, ähnlich wie eine Chemotherapie, zur Degradierung des Zytoskeletts der Zelle“, erklärte Gratzke.

Die PROpel-Studie ist eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie. In ihr wurden die Wirksamkeit und die Verträglichkeit der Kombinationstherapie Olaparib (Lynparza®) plus Abirateron gegenüber Placebo plus Abirateron in der Erstlinie bei Erwachsenen mit mCRPC untersucht. In die Studie waren insgesamt 796 Männer eingeschlossen, die im Verhältnis 1:1 für eine Behandlung mit Olaparib (2x täglich 300 mg) plus Abirateron (1x täglich 1000 mg) oder Placebo plus Abirateron randomisiert wurden. Primärer Endpunkt war das radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS).

Wichtige sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS), die Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder der Tod, die Zeit bis zum zweiten Progress oder Tod und die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Im Ergebnis war das mediane rPFS mit Olaparib + Abirateron signifikant länger als mit Placebo plus Abirateron (24,8 Monate versus 16,6 Monate). Das entspricht einer Reduzierung des Risikos für Progression oder Tod um 34% (HR, 0,66; $p < 0,001$). Das rPFS war in allen im voraus definierten Subgruppen mit Olaparib + Abirateron verbessert.

Das mediane OS (mOS) betrug unter Olaparib+Abirateron 42,1 Monate versus 34,7 Monate unter Placebo+ Abirateron und war damit um mehr als 7 Monate verlängert. Dies entspricht einer Reduktion des Sterberisikos unter der Kombination um 19%. Somit konnte in der PROpel-Studie das bisher längste mOS in einer Phase-III-Studie für die Erstlinientherapie des mCRPC beobachtet werden.

Nebenwirkungen engmaschig kontrollieren

Die Nebenwirkungen der Kombinationstherapie sind beherrschbar, meinte Gratzke. Vor der Therapie muss ein Blutbild erstellt werden (sowie auch jeden Monat nach der Verabreichung der Kombinationstherapie). Der Patient muss öfter als nur einmal pro Quartal persönlich vorstellig werden, d.h. mindestens einmal pro Monat. Es kann passieren, dass die Männer unter der Behandlung eine Anämie entwickeln, die eine Transfusion erforderlich macht. Körperliche Aktivität in einem gewissen Maß wird zusätzlich zu dieser Therapie dringlich empfohlen und führt auch dazu, dass Patienten weniger durch Fatigue betroffen sind, so Gratzke. In Bezug auf Fatigue spielt der Faktor Alter keine Rolle.

Übelkeit und Erbrechen stellen eher kein Problem dar, weil diese als beherrschbar einzustufen sind. Die Nebenwirkungen treten meist zu Beginn der Therapie auf. Eine vierwöchige Pause mit der Kombinationstherapie führt in der Regel dazu, dass sich das Blutbild wieder regeneriert. Sollte das jedoch nicht der Fall sein, reduziert man die Dosis schrittweise, erst auf 500 mg, dann auf 400 mg und kann dann den Patienten weiter beobachten bzw. abwarten, ob er sich erholt. ◀

Dr. med. Nana Mosler, Leipzig.

Presse-Event „Thematische Prostatakarzinom – Fragen & Antworten zur PARPi-NHA-Kombinationstherapie“ im Rahmen des 75. DGU-Kongresses am 22.09.2023 in Leipzig. Veranstalter: MSD Sharp & Dohme GmbH und AstraZeneca GmbH

Antibiotische Therapie unkomplizierter Zystitis

Bewertung von Nitroxolin unter Real-World-Bedingungen

Unkomplizierte Harnwegsinfektionen (HWI) zu denen die akute unkomplizierte Zystitis (UZ) und die akute unkomplizierte Pyelonephritis (UP) gehören, sind die häufigsten bakteriellen Infektionen bei Frauen und nach den Atemwegsinfekten der häufigste Grund für eine Antibiotikaverschreibung.

Empfehlung der S3-Leitlinie

Zur Behandlung einer unkomplizierten Zystitis empfiehlt die AWMF-S3-Leitlinie eine antibiotische Erstlinientherapie mit Fosfomycin, Nitroxolin, Nitrofurantoin oder Pivmecillinam. Unter Berücksichtigung von Begleiteffekten wie der Empfindlichkeit, den Kollateralschäden, den Nebenwirkungen und der Wirksamkeit gegen Biofilm-bildende Bakterien sind die Substanzen Nitroxolin und Nitrofurantoin leicht zu favorisieren, lautete die Bewertung von PD Dr. med. W. Vahlensick (Bad Nauheim) bei der Vorstellung der S3-Leitlinie.

Nitroxolin ist ein bereits 1967 in den Markt eingeführtes Harnwegs-therapeutikum mit einem breiten antibakteriellen und antimykotischen Wirkspektrum. Die zugelassenen Indikationen sind akute und chronische Infektionen der ableitenden Harnwege und die Rezidivprophylaxe. Der Wirkmechanismus ist bakterio-statisch. Nitroxolin hemmt die bakterielle Adhäsion an Epithelzellen des Harntrakts und an Blasenkathe-tern. Die Substanz zeigt in vitro gute Wirksamkeit gegen *Escherichia coli* und andere Uropathogene, viele multiresistente Bakterienstämme eingeschlossen.

NitroxWin-Studie

Unter Real-World-Bedingungen wurden in einer prospektiven, multizentrischen, nicht-interventionellen Studie die aktuelle klinische Effektivität von Nitroxolin, gemessen als Acute

Cystitis Symptome Score (ACSS), Verträglichkeit und begleitend dazu die Resistenzsituation bei *E. coli* gegenüber Nitroxolin geprüft [1]. Die NitroxWin-Studie wurde an urologischen, internistischen und hausärztlichen Praxen durchgeführt. Die Studienergebnisse präsentierte Prof. Dr. med. Walter Strohmaier (Coburg).

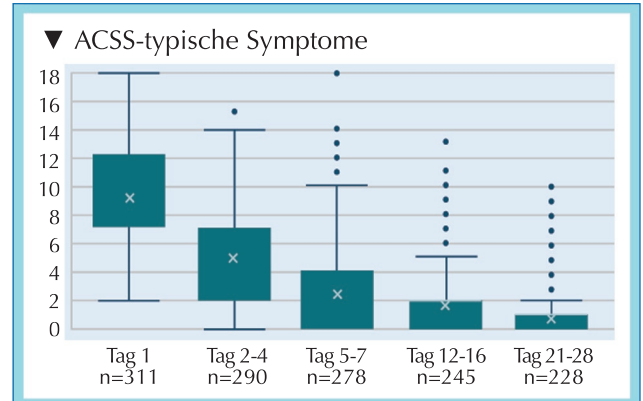
Teilnehmer und Methoden

Eingeschlossen waren 316 nicht-schwangere, erwachsene Patientinnen mit der klinischen Diagnose einer akuten Zystitis mit entsprechender Symptomatik – teilweise als Rezidiv. Weiteres Kriterium war bei einer Urinuntersuchung nachgewiesene Leukozyturie (≥ 10 Leukozyten/ mm^3). Die empfohlene Dosierung betrug 3x250 mg Nitroxolin für 5 Tage. Die Patientinnen wurden über einen Zeitraum von 21-28 Tagen nachverfolgt. Zur Verifizierung der Sensitivität gegenüber Nitroxolin wurden 272 *E.-coli*-Urinisolate untersucht.

Am Tag 1 erfolgte die Erfassung der Symptome und der Lebensqualität anhand des ACSS-Fragebogens, dazu gegebenenfalls der Urinbefund \pm mikrobiologische Kultur. Verlaufskontrollen erfolgten während der Einnahme von Nitroxolin am Tag 2-4, nach Therapieende am Tag 5-7 bzw. am Tag 12-16, dem „test of cure“, der zur Evaluation des anhaltenden Behandlungserfolgs diente und danach am Tag 21-28.

Ergebnisse

Schnelle Besserung der Symptome
Nach Beginn der Einnahme von Nitroxolin kam es bereits am Tag 2-4 zu einer Besserung der Symptome, die sich im weiteren Therapieverlauf fortsetzte. Im Studienverlauf ließ sich eine kontinuierliche Reduktion des ACSS-Summscores der typischen Symptome nachweisen (Abb.). Auch hohe Leukozyten- und Erythrozytenzahlen waren in den mikrobiologischen Analysen an Tag 12-16 wieder normal.



Klinische Wirksamkeit - Summenscore der typischen Symptome: Kontinuierliche Reduktion der ACSS-typischen Symptome während der Behandlung mit Nitroxolin.

Klinischer Therapieerfolg, Verträglichkeit, Resistenzlage

Beim Test of Cure (Tag 12-16) hatten 86,3% der behandelten Patientinnen in der Per-protocol-Gruppe einen klinischen Therapieerfolg erreicht, berichtete Strohmaier.

Die Verträglichkeit von Nitroxolin bewerteten 96% der Patientinnen als sehr gut oder gut. Bei den aufgetretenen unerwünschten Nebenwirkungen traten gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und leichte Magenschmerzen auf. Insgesamt 30 Patientinnen haben die Behandlung vorzeitig abgebrochen, 15 von ihnen nannten als Grund mangelnde Wirksamkeit, das waren weniger als 5% aller Patientinnen.

Alle 272 getesteten *E.-coli*-Urinisolate hatten sich als Nitroxolin-sensitiv erwiesen, die minimale Hemmkonzentration (MHK) betrug ≤ 16 mg/l.

Malgorzata Klafke

Satellitensymposium „Wichtige Neuigkeiten in der Standard-Therapie unkomplizierter Harnwegsinfektionen. Die Symptomatik m Fokus“ am 22.09.2023 im Rahmen des 75. DGU-Kongresses in Leipzig. Veranstalter MIP Pharma.

[1] Wagenlehner F, Kresken M, Wohlfarth E, et al. 2023. Therapie der Zystitis mit Nitroxolin - NitroxWin. Urologie, <https://doi.org/10.007/s00120-023-02167-5>

• Nitroxolin zählt zu den Antibiotika der ersten Wahl für die Behandlung der unkomplizierten Zystitis bei Frauen.

• Unter Real-World-Bedingungen zeigte Nitroxolin gute Wirksamkeit, schnelle Beseitigung der Symptomatik der Zystitis und gute Verträglichkeit.

• Günstige Resistenzsituation gegenüber *E. coli*.

• Nitroxolin kann weiterhin als Antibiotikum der ersten Wahl zur Behandlung der unkomplizierten Zystitis empfohlen werden.

Apalutamid ab 15. November als 240 mg Einzeltabletten erhältlich

Apalutamid (ERLEADA®) steht ab dem 15. November 2023 auch als 240 mg Einzeltabletten zur Verfügung. Ab diesem Zeitpunkt ist es daher ausreichend, täglich nur eine Tablette einzunehmen, die 240 mg Apalutamid enthält [1].

Demnach lässt sich bei der Behandlung mit Apalutamid die tägliche Tabletteneinnahme künftig von vier auf eine Filmtablette reduzieren. Dies kann die Therapie erleichtern und insbesondere bei komplexer Komedikation dazu beitragen, die Adhärenz der Patienten zu erhöhen [2].

Höheres Alter und komplexe Therapie mit schlechterer Adhärenz assoziiert

Apalutamid ist indiziert für die Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms: Die Zulassung besteht für die Behandlung von erwachsenen Männern mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit einer Androgendepriationstherapie (ADT) und für die Behandlung von erwachsenen Männern mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (MOCRPC),

die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen [1].

Männer mit Prostatakarzinom haben in Deutschland bei Diagnosestellung ein mittleres Alter von ca. 70 Jahren [3]. Die Adhärenz nimmt mit zunehmendem Alter ab – bei chronisch kranken geriatrischen Patienten im Alter von 71-80 Jahren liegt sie nur bei 26% [2].

Zugleich benötigen 80% der Patienten mit neu diagnostiziertem Krebs im Alter von 65 Jahren oder darüber mindestens fünf Medikamente, was das Risiko für eine mangelnde Adhärenz ebenfalls erhöht [2]. Denn die medikamentöse Therapie birgt eine Reihe von Hürden, die zu einer Verschlechterung der Adhärenz beitragen können [2].

Hierzu gehören u.a. eine hohe Tablettenlast, häufige Tabletteneinnahmen am Tag, komplexe Dosierungsschemata und Einschränkungen bei der Nahrungsaufnahme im Zusammenhang mit der Tabletteneinnahme [2]. Ein Abbau dieser Hürden kann daher die Adhärenz der Patienten und damit die Wirksamkeit ihrer Therapie verbessern [2].

Einnahme, Wirksamkeit und Verträglichkeit

Durch die Zulassung der Einzeltablette ist Apalutamid die einzige neuartige Hormontherapie für die Therapie des mHSPC bzw. Hochrisiko-MOCRPC, bei der einmal täglich nur eine Tablette, ohne Einschränkungen in Bezug auf die Nahrungsaufnahme und ohne Chemotherapie bzw. Kortikosteroide, eingenommen wird.

Die 60 mg Tabletten bleiben weiterhin auf dem deutschen Markt verfügbar, z.B. für Patienten, die eine Dosisreduktion benötigen. ◀

Quelle: Janssen-Cilag

Referenzen:

- [1] Aktuelle Fachinformation Erleada® 240 mg.
- [2] Higano CS and Hafron J. 2023. Adherence With Oral Anticancer Therapies: Clinical Trial vs Real-world Experiences With a Focus on Prostate Cancer. *J Urol.*209(3): 485-93.
- [3] Krebs in Deutschland für 2017/2018. Robert Koch-Institut (Hrsg.) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Berlin, 2021. Abrufbar unter: www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html. Letzter Zugriff: 09.12.2022.

Abakterielle chronische Prostatitis: Damit Mann nicht mehr leiden muss

Zur Behandlung einer chronischen abakteriellen Prostatitis (CPPS = chronic pelvic pain syndrome) stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Als einziges Phytotherapeutikum zur Therapie des CPPS ist in Deutschland Pollstimol® zugelassen (1a Evidenz).

Der standardisierte Gräserpollenextrakt besteht aus Roggen, Timothy Gras und Mais. Er besitzt eine dreifache Wirkweise: Er wirkt antiphlogistisch und hemmt so Entzündungen in der Prostata; seine antikongestiven Eigenschaften reduzieren ödematöse Schwellungen in der Prostata und lindern so Schmerzen und Beschwerden; zudem hat er antiproliferative Effekte, denn er bremst das Wachstum der Prostatazellen.

Bei CPPS handelt es sich um ein heterogenes Krankheitsbild mit zahlreichen Symptomen wie u.a. Miktionsstörungen,

Dysurie, Pollakisurie, Nachträufeln, Missempfindungen sowie Schmerzen im Genital- und Anorektalbereich, Muskel- und Beckenschmerzen bis hin zu sexueller Dysfunktion. Die Prävalenz dieser häufigsten Form der Prostatitis liegt bei 90% – und die Ursachen sind nicht vollständig geklärt. Vermutlich kommen noch neurologische, immunologische und psychologische Faktoren dazu.

Um die CPPS richtig zu diagnostizieren, gehören, so der Urologe Dr. Jens Garm, Bad Nauheim, „neben Anamnese und standardisiertem Schmerzfragebogen die körperliche Untersuchung inklusive TRUS sowie der Ausschluss bakterieller Ursachen, evt. eine Zytomanometrie“. Die Symptome müssen mindestens über 3 der letzten 6 Monate bestanden haben.

„Ich empfehle meinen CPPS-Patienten eine multimodale Therapie, eine Kombina-

tion aus Medikamenten wie Alpha-Blocker zur Verringerung der Muskelspannungen und zur Verbesserung der Miktion, NSAR zur Linderung von Entzündungen sowie Physiotherapie, insbesondere Beckenbodentraining“.

Medikamentös gewinnt die Phytotherapie zunehmend an Bedeutung, da Alpha-Blocker und NSAR oft nur eine mäßige Symptomlinderung bewirken. „Während der Akutphase sollte Pollstimol® in einer Dosierung von 3x2 Kapseln täglich in Kombination mit NSAR eingenommen werden“, empfiehlt Garm. „Für die Langzeittherapie rate ich zur alleinigen Einnahme des Medikamentes in gleicher Dosierung“. ◀

Helga Vollmer, M.A., München

Quelle: Meet the Expert: „Damit Mann nicht mehr leiden muss: Leitliniengerechte Phytotherapie des CPPS mit Pollstimol®“ am 13.09.2023. Veranstalter: Strathmann

Prostatakarzinom-Früherkennung

DGU stellt Algorithmus für ein risikoadaptiertes, PSA-basiertes Screening vor

Umsetzung der EU-Ratsempfehlung zur PCa-Früherkennung

Der Generalsekretär und Sprecher des Vorstands der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) Prof. Dr. med. Maurice Stephan Michel appellierte auf der DGU-Presskonferenz an den G-BA und das Bundesgesundheitsministerium die EU-Ratsempfehlung für ein Prostatakrebs-Früherkennungsprogramm als Leistung der gesetzlichen Krankenkassen umzusetzen.

Die EU-Empfehlung basiert auf der aktuellen Datenlage der ERSPC-Studie, in der sich ein signifikanter Vorteil für das prostatakarzinom-spezifische Überleben in der Screening-Gruppe im Langzeitverlauf gezeigt hat. Die zuletzt getroffenen Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), in Bezug auf die Kostenübernahme von PSA und mpMRT müssten unter diesem Gesichtspunkt reevaluiert und erneut diskutiert werden.

Entsprechend den Empfehlungen des EU-Ratsentschlusses sowie Ergebnissen der deutschen PROBASE-Studie werden für das Screening v.a. eine PSA-Testung und die mpMRT herangezogen. Die traditionelle digitale Untersuchung spielt eine untergeordnete Rolle.

Algorithmus – Orientierungshilfe für Patienten und Ärzte

Der Algorithmus stützt sich auf wissenschaftliche Screeningstudien sowie Pilotprojekte anderer europäischer Nationen. Übergeordnetes Ziel ist die Detektion klinisch signifikanter Prostatakarzinome bei gleichzeitiger Reduktion von Überdiagnostik und Übertherapie.

Der Algorithmus gibt eine klar definierte Vorgehensweise vor, an der sich Patienten und betreuende Ärzte orientieren können. Die Früherkennung soll Männern im Alter zwischen 50-65 Jahren angeboten werden. In Abhängigkeit des PSA-Wertes erfolgt die

Festlegung des weiteren Testintervalls, oder ob sich direkt eine weitere Diagnostik mittels mpMRT anschließen soll.

Der PSA-Schwellenwert für die Durchführung einer mpMRT wird auf 3 ng/ml festgelegt. Nach der mpMRT entscheidet sich dann entsprechend der PI-RADS-Klassifizierung, ob eine Prostatabiopsie durchgeführt werden sollte. Bei einer PI-RADS-III-Läsion ist in dem Algorithmus nicht per se die Indikation zur Biopsie gegeben. Stattdessen erfolgt die erneute Risikostratifizierung in low- bzw. high-risk.

Patienten mit high-risk PCa wird eine Biopsie empfohlen, low-risk-Patienten werden zunächst weiter beobachtet. Hierdurch können ca. 20 % mehr signifikante Karzinome erkannt werden, bei gleichzeitiger Reduzierung unnötiger Biopsien. *Red. ◀*

DGU-Presskonferenz anlässlich des 75. DGU-Kongresses in Leipzig, am 21.09.2023.

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)
Małgorzata 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

Wissenschaftlicher Beirat:

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

Lektorat:

Martin Werner

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten vom 01.01.2023

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

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

Hinweis

Angaben zu Dosierungen, Anwendungshinweisen, Applikationsformen sind vom jeweiligen Anwender auf die Richtigkeit zu prüfen.
Namentlich gezeichnete Beiträge geben nicht die Meinung der Redaktion wieder, sondern sie fallen in den Verantwortungsbe-
reich der Autoren.
Übersetzungen, Vervielfältigung, Nachdruck sowie Reproduktion bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlages.

ISSN: 2196-4874

Druckauflage: 4 600



Anzeige