

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Metastasiertes kastrationsresistenstes Prostatakarzinom

Strategien zur
Überwindung
therapieassoziiierter
Resistenzen

Urothelkarzinom

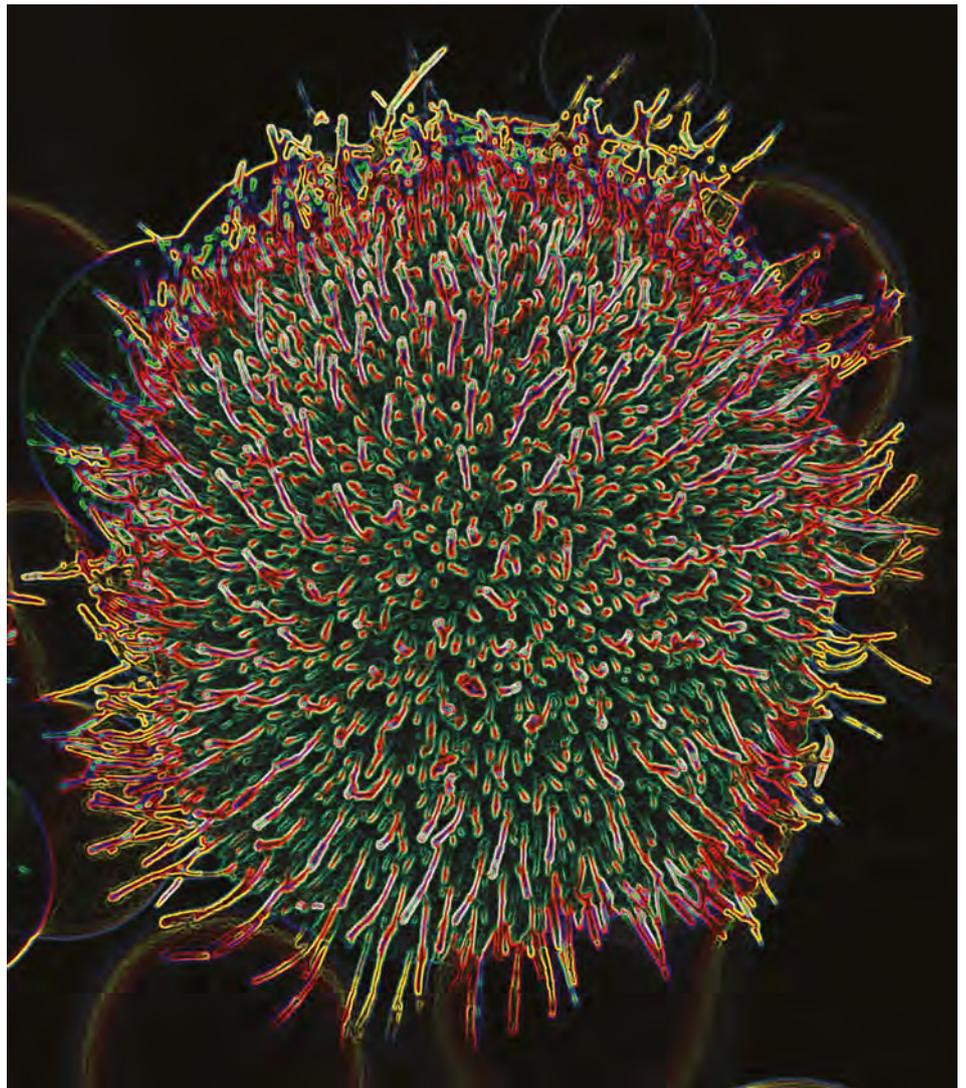
Besseres Überleben mit
Enfortumab Vedotin plus
Pembrolizumab

Andrologie

Testosteronsubstitution
bei geriatrischen
Patienten

ASCO GU

Therapieoptimierung bei
urologischen Tumoren



Unklar

FGFR im Fokus

Mehr Klarheit beim metastasierten Urothelkarzinom

Das metastasierte Urothelkarzinom ist nach wie vor mit einer schlechten Prognose assoziiert.¹ **Biomarker** lassen uns von Anfang an klarer sehen welche Tumortreiber der Erkrankung zu Grunde liegen. Molekulare Subtypen könnten eine bessere Stratifizierung von Blasenkarzinom-Patient:innen ermöglichen.²

Rund 32 % aller Urothelkarzinome weisen Veränderungen des FGFR-Gens auf.³ **FGFR-Alterationen** wurden als mögliche Treiber des Tumorwachstums beobachtet.³

Blick schärfen – Biomarker testen

FGFR: Fibroblast-Growth-Factor-Rezeptor.

Referenzen: **1.** Niegisch G et al. *Oncology*. 2023;41(6_suppl):464. **2.** Kamoun A et al. *Eur Urol* 2020;77(4):420-433. **3.** Helsten T et al. *Clin Cancer Res*. 2016;22(1):259-67.

Janssen

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson



EM-141844

URO-ONKOLOGIE

40-53

Prostatakarzinom

Risikobestimmung eines biochemischen Rezidivs mit ^{68}Ga -PSMA-11 Positron-Emissions-Tomographie

Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Effektivität von Olaparib plus Abirateron bei Patienten mit bestimmten DNA-Reparatur-Genmutationen

Strategien zur Überwindung therapieassoziierter Resistenzen

54-58

Urothelkarzinom

Bessere Überlebensperspektiven mit Enfortumab Vedotin+Pembrolizumab

Muskelinvasives und lokal fortgeschrittenes Urothelkarzinom

Adjuvante Therapie: Pembrolizumab versus bloße Überwachung

Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom

Atezolizumab plus Chemotherapie bei unbehandelten Patienten

Fortgeschrittenes Urothelkarzinom

Langzeitdaten zu Avelumab als Erstlinien-Erhaltungstherapie

59-61

ANDROLOGIE

Testosteronsubstitution bei depressiven Syndromen

Testosteronbehandlung plus Bewegungstraining bei Einschlusskörpermyositis

Hypogonadismus bei geriatrischen Patienten ist mit Anämie und Sarkopenie assoziiert

62-66

URO-ONKOLOGIE

Nierenzellkarzinom

Klarzelliges Nierenzellkarzinom

Gesamtüberleben bei Behandlung mit adjuvanten Pembrolizumab vs. Placebo

Fortgeschrittenes/metastasiertes klarzelliges Nierenzellkarzinom

Nivolumab subkutan vs. Nivolumab intravenös bei vorbehandelten Patienten

Erstlinien-Pembrolizumab plus Lenvatinib bei nicht-klarzelligen NZK: Erweitertes

Follow-up der Phase-2-Studie KEYNOTE-B61

Unbehandeltes fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom

Nivolumab plus Cabozantinib vs. Sunitinib: 55-monatiges Follow-up der CheckMate 9ER-Studie

Post-hoc-Analyse der Vergleichsstudie Lenvatinib+Pembrolizumab versus Sunitinib

Kongressbericht vom ASCO GU 2024

67-69

Urologische Tumoren: Therapieoptimierung in kleinen und großen Schritten

PHARMAFORUM / Meldungen / Berichte

70-71

Testosteron lindert Hypogonadismus- und LUTS-Beschwerden – keine Erhöhung des PCa-Risikos

mHSPC: Gesamtüberleben und Real-World-Daten zu Apalutamid

Impressum

Prostatakrebs

Präoperative ⁶⁸Ga-PSMA-11 Positron-Emissions-Tomographie zur Risikobestimmung eines biochemischen Rezidivs

• Das präoperative PSMA-PET ist ein potenter prognostischer Biomarker zur Verbesserung der Risikobestimmung für biochemisches rezidivfreies Überleben.

• Die praktische Anwendung eines präoperativen PSMA-PET bei der präoperativen Risikobestimmung mit dem CAPRA-Score verbesserte den Nutzeffekt und verminderte den Abstand zum Referenzstandard (postoperativer CAPRA-S-Score).

Zum Staging von Patienten mit Hochrisiko-Prostatakrebs (PCa) ist an erster Stelle die PCa-spezifische Membranantigen-Positron-Emissions-Tomographie (PSMA-PET) als Bildgebungsverfahren etabliert. Häufigeres primäres Staging anhand von PSMA-PET-Scans könnte mit der Abnahme des biochemischen Rezidiv (BCR)-freien Überlebens (BCR-FS) im Zusammenhang stehen. Der prognostische Wert des präoperativen PSMA-PET für das BCR-FS wurde mit dem präoperativen «Cancer of the Prostate Risk Assessment» (CAPRA)- und dem postoperativen CAPRA-Surgery (CAPRA-S)-Score bei Patienten mit Intermediär- bis Hochrisiko-PCa verglichen, die mit radikaler Prostatektomie (RP) und Lymphadenektomie (LAD) behandelt werden.

In der Post-hoc-Analyse der prospektiven chirurgischen Kohorte einer Phase-3-Multicenterstudie sollte ermittelt werden, ob sich in der präoperativen Situation die Risikostratifizierung für das BCR-FS mit präoperativer PSMA-PET alleine verglichen mit dem präoperativen CAPRA-Score verbessern lässt und ob die Kombination des CAPRA-Scores und präoperative PSMA-PET in der postoperativen Situation den Unterschied mit dem CAPRA-S-Score verringern kann. Alle ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET-Scans unterlagen der verblinderen Bildauswertung. Zur Ermittlung des BCR-Risikos wurden PSMA-PET (Anreicherung in der Prostata niedrig vs. hoch), PSMA-PET (extraprostatischer Tumor N1/M1) sowie die CAPRA- und CAP-

RA-S-Scores verwendet. Die Patienten wurden nach der RP durch lokale Prüfarzte anhand von elektronischen Krankenakten nachverfolgt.

Effekte des PSMA-PET-Scores auf das BCR-FS

Das BCR-FS war sowohl bei Patienten mit hohem PSMA-PET Prostataaufnahme (n=189) als auch bei Patienten mit PSMA-PET extraprostatischer Tumor (n=41) kürzer: Medianes Überleben 45,3 Monate vs. NR bzw. 9,0 Monate vs. NR (Abb. A, B).

Effekte des CAPRA- und CAPRA-S-Scores auf BCR-FS

Das BCR-FS war sowohl bei Patienten mit einem hohen Risiko (≥6) des präoperativen CAPRA-Scores

(n=161) als auch Patienten mit einem hohen Risiko (≥6) des CAPRA-S-Scores (n=125) kürzer: Medianes Überleben 37,3 Monate vs. NE bzw. 17,1 Monate vs. NE (Abb. C, D).

Zusatznutzen von PSMA-PET zum CAPRA-Score

Der präoperative CAPRA-Score (kontinuierlich), eine hohe Traceranreicherung der Prostata auf dem PSMA-PET/CT und PSMA extraprostatischer Krankheit waren signifikante univariate Prädiktoren des BCR.

In einem Modell mit dem CAPRA-Score, hohe Traceranreicherung im PSMA-PET und PSMA-PET extraprostatischer Tumor (N/M) hatte einen höheren statistischen Wert als Modelle mit allein dem CAPRA-Score oder dem CAPRA-Score und hoher Traceranreicherung auf dem PSMA-PET/CT (C-Index 0,70).

Zusatznutzen von PSMA-PET zum CAPRA-S-Score

The postoperative CAPRA-S-Score (kontinuierlich), hohe Traceranreicherung im PSMA-PET und PSMA-PET extraprostatischer Tumor (N/M) waren signifikante univariate Prädiktoren des BCR. Der C-Index des postoperativen Modells mit dem postoperativen CAPRA-S-Score alleine erwies sich gegenüber der Kombination aus präoperativem CAPRA-Score und dem PSMA-PET N1/M1-Status als nicht signifikant unterschiedlich. Red. ◀

Djaïleb L, Wesley R, Armstrong WR, Thompson D, et al. 2023. Presurgical ⁶⁸Ga-PSMA-11 positron emission tomography for biochemical recurrence risk assessment: A follow-up analysis of a multicenter prospective phase 3 imaging trial. Eur Urol 84:588–586.

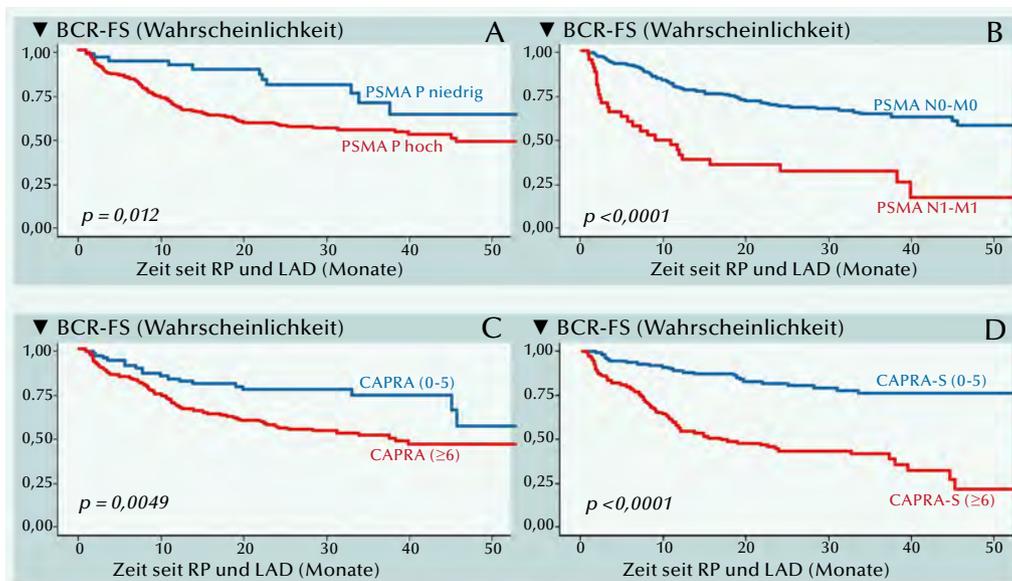


Abb.: Biochemisch rezidivfreies Überleben (BCR-FS) bei (A) hoher PSMA Prostataaufnahme, (B) PSMA extraprostatischer Expansion (N1/M1), (C) CAPRA-Score und (D) CAPRA-S-Score. LAD = Lymphadenektomie; RP = radikale Prostatektomie.

MIT ERFAHRUNG THERAPIEREN

LYNPARZA® beim mCRPC

**Lynparza® –
seit 2020 Ihr PARP-Inhibitor beim mCRPC*,¹
Seit 2022 auch in der Kombination mit Abirateron
zugelassen**¹**

1. Bestätigte Wirksamkeit gegenüber den Kontrollarmen¹⁻³
2. Verträglichkeit wiederholt bestätigt¹⁻³
3. Einsatz beim mCRPC ab Erstlinie möglich¹

* Lynparza® ist zugelassen als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit mCRPC und BRCA1/2-Mutation bei Progress unter einer neuen hormonellen Substanz.¹ **Lynparza® ist zugelassen in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisonol für die Behandlung von Erwachsenen mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.¹

mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; **PARP:** Poly(ADP-Ribose)-Polymerase

1. Fachinformation Lynparza® 100 mg/- 150 mg Filmtabletten, Stand August 2023. 2. De Bono J et al. N Engl J Med 2020; 382(22): 2091–2102. 3. Clarke NW et al. N Engl J Med Evid 2022; 1(9) [Epub].

Lynparza® 100 mg Filmtabletten
Lynparza® 150 mg Filmtabletten

Wirkstoff: Olaparib. Verschreibungspflichtig. **Zus.:** Jede 100-mg-Filmtablette enth. 100 mg Olaparib. Jede 150-mg-Filmtablette enth. 150 mg Olaparib. **Sonst. Bestandt.:** Tablettenkern: Copovidon, Hochdisperses Siliciumdioxid, Mannitol (Ph.Eur.), Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.). Tablettenüberzug: Hypromellose, Macrogol (400), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172) (nur 150 mg Tabletten). **Anw.:** Ovarialkarzinom: Lynparza wird angewendet als Monoth. für d. - Erhaltungsth. v. erw. Patientinnen mit e. fortgeschritt. (FIGO-Stadien III u. IV) BRCA1/2-mutierten (in d. Keimbahn u./od. somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom od. primären Peritonealkarzinom, d. nach e. abgeschl. Pt-basierten Erstlinien-Chemoth. e. Ansprechen (vollst. od. partiell) haben. - Erhaltungsth. v. erw. Patientinnen mit e. high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms od. primären Peritonealkarzinoms, d. auf e. Pt-basierte Chemoth. ansprechen (vollst. od. partiell). Lynparza in Komb. mit Bevacizumab wird angewendet für d. - Erhaltungsth. v. erw. Patientinnen mit e. fortgeschritt. (FIGO-Stadien III u. IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom od. primären Peritonealkarzinom, d. nach e. abgeschl. Pt-basierten Erstlinien-Chemoth. in Komb. mit Bevacizumab e. Ansprechen (vollst. od. partiell) haben u. deren Tumor mit e. positiven Status d. homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. D. Status HRD-positiv ist definiert entweder durch e. BRCA1/2-Mutation u./od. genomische Instabilität. **Mammakarzinom:** Lynparza wird angewendet als - Monoth. od. in Komb. mit e. endokrinen Therapie für d. adjuvante Behandl. v. erw. Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, d. e. HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben u. zuvor mit neoadjuvanter od. adjuvanter Chemoth. behandelt wurden. - Monoth. für d. Behandl. v. erw. Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in d. Keimbahn, d. e. HER2-negatives, lokal fortgeschritt. od. metastasiertes Mammakarzinom haben. D. Patienten sollten zuvor mit e. Anthrazyklin u. e. Taxan im (neo)adjuvanten od. metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, d. Patienten waren für d. Behandl. nicht geeignet. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem e. Krankheitsprogression während od. nach e. vorherigen endokrinen Therapie aufweisen od. für e. endokrine Therapie nicht geeignet sein. **Adenokarzinom d. Pankreas:** Lynparza wird angewendet als Monoth. für d. Erhaltungsth. v. erw. Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, d. e. metastasiertes Adenokarzinom d. Pankreas haben u. d. Erkrank. nach e. mind. 16-wöchigen Pt-haltigen Behandl. im Rahmen e. Erstlinien-Chemoth. nicht progredient war. **Prostatakarzinom:** Lynparza wird angewendet: - als Monoth. für d. Behandl. v. erw. Patienten mit mCRPC u. BRCA1/2-Mutationen (in d. Keimbahn u./od. somatisch), d. Erkrank. nach vorheriger Behandl., d. e. neue hormonelle Substanz umfasste, progredient ist. - in Komb. mit Abirateron u. Prednison od. Prednisonol für d. Behandl. v. erw. Patienten mit mCRPC, bei denen e. Chemoth. nicht klinisch indiziert ist. **Gegenanz.:** Überempfindlichkeit gegen d. Wirkstoff od. e. sonstig. Bestandt.. Stillen während d. Behandl. u. 1 Monat nach Einnahme d. letzten Dosis. **Nebenw.:** Möglicherweise dringend ärztl. Behandl. ist erforderlich bei folgenden Nebenw.: *Sehr häufig:* Anämie. *Gelegentl.:* Allergische Reakt., Dermatitis, myelodysplastisches Syndr. od. akute myeloische Leukämie. *Anderer Nebenw. sind:* *Sehr häufig:* Übelkeit, Erbrechen, Fatigue (einschließl. Blich Asthenie), Dyspepsie, vermind. Appetit, Kopfschmerzen, Dysgeusie, Schwindel, Husten, Dyspnoe, Diarrhö, Leukopenie, Neutropenie. *Häufig:* Hautausschl., Stomatitis, Schmerzen im Oberbauch, venöse Thromboembolie, Lymphopenie, Thrombozytopenie, Anstieg d. Kreatininwertes im Blut, Transaminasen erhöht. *Gelegentl.:* Erhöhung d. mittleren korpuskulären Volumens. *Selten:* Angioödem, Erythema nodosum. *Nicht bekannt:* Arzneimittelbedingter Leberschaden. **Weitere Hinw.:** s. Fachinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH, Friesenweg 26, 22763 Hamburg, E-Mail: azinfo@astrazeneca.com, www.astrazeneca.de, Servicehotline für Produktanfragen: 0800 22 88 660. **Stand:** 08/2023. DE-61695/2023

Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs (mCRPC) Effektivität von Olaparib vs. Placebo jeweils plus Abirateron bei Patienten mit bestimmten DNA-Reparatur-Genmutationen

Bei Patienten mit mCRPC wurde mit der Kombination von Olaparib plus Abirateron (Ola+Abi) der in PROpel vorgegebene Effektivitätsvorteil im vom Prüfarzt ermittelten graphischen progressionsfreien Überleben (rPFS) gegenüber Placebo (Pbo) plus Abi in der Primäranalyse erreicht. Mit der aktuellen Post-hoc-Analyse wurde die Effektivität einzelner homologer rekombinanter Reparatur (HRR)-Genmutation (HRRm) bewertet.

• **BRCA2, ATM und CDK12** waren die vorherrschenden einzelnen Genmutationen mit einem klinischen Benefit mit Ola + Abi.

Der größte Benefit der Behandlung mit Olaparib + Abirateron wurde bei Patienten mit einer BRCA-Mutation erreicht.

In der randomisierten, doppelblinden Phase-3-Studie PROpel waren Patienten mit mCRPC unabhängig vom Biomarker-Status 1:1 mit Ola oder Pbo und zusätzlich mit Abi plus Prednison/Prednisolon behandelt worden. Das vom Prüfarzt ermittelte rPFS war der primäre Endpunkt. Als hauptsächlich sekundärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben (OS) bestimmt. Nach der Randomisierung und vor der Primäranalyse wurde der HRRm-Status anhand des Tumorgewebes festgestellt. Folgende Gene wurden berücksichtigt: •ATM, •BRCA1, •BRCA2, •BARD1, •BRIP1, •CDK12, •CHEK1, •CHEK2, •FANCL, •PALB2, •RAD51B, •RAD51C, •RAD51D und •RAD54L.

Überlebensegebnisse der gesamten Studienpopulation

Der primäre Endpunkt der Studie, das vom Prüfarzt ermittelte bildgebungsbasierte PFS wurde war bereits zum initialen Bericht nach ei-

nem medianen Follow-up von 19,4 Monaten erfüllt. Mit der Kombination von Pbo+Abi war das mediane rPFS mit 24,8 vs. 16,6 Monaten deutlich besser (HR: 0,66, $p<0,001$; **Abb. 1**). Bei einem aktualisierten Follow-up von 36,6 Monaten, betrug das mediane OS 42,1 Monate mit Ola+Abi und 34,7 Monate mit Pbo+Abi (HR: 0,81; $p=0,054$).

Effektivität einzelner HRR-Genmutation

Auf dem ASCO GU 2024 wurde die Gen-für-Gen-Effektivität von Ola+Abi versus Pbo+Abi für PROpel-Patienten mit einer HRR-Mutation berichtet. Der vom Prüfarzt-ermittelte rPFS-Vorteil und der OS-Benefit der meisten Patienten mit einer einzelnen HRR-Genmutation stand mit dem Hinzufügen von Olaparib zu Abirateron im Zusammenhang. Am häufigsten traten

Mutationen im *BRCA2*, *ATM*- und *CDK12*-Gen in Erscheinung. Deren Fallzahlen und Effektivität gemäß PSA-Ansprechen sind graphisch dargestellt (**Abb. 2**). Die rPFS-Ergebnisse von Patienten mit einer solchen Mutation waren folgende: (HR <1 zugunsten von Ola+Abi):

- BRCA2: HR=0,20,
- ATM: HR=0,55,
- CDK12: HR=0,51.

Für die entsprechenden OS Ergebnisse wurden folgende Relationen notiert:

- BRCA2: HR=0,20,
- ATM: HR=0,79,
- CDK12: HR=0,57.

Red. ◀

Shore ND, Clarke N, Armstrong AJ, et al. 2024. Efficacy of olaparib (O) plus abiraterone (A) versus placebo (P) plus A in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with single homologous recombination repair gene mutations (HRRm) in the PROpel trial. J Clin Oncol 42 (4_suppl), https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.165.

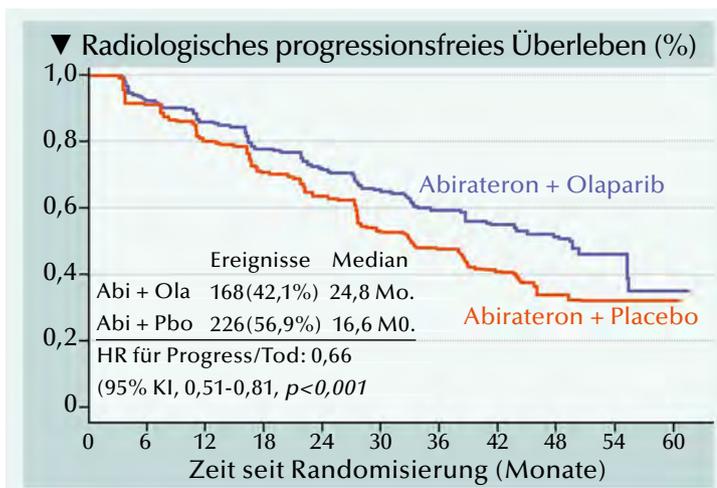


Abb. 1: Erreichen des primären Endpunkts, signifikante Verlängerung des vom Prüfarzt bewerteten rPFS, nach einem medianen Follow-up von 19,4 Monaten.

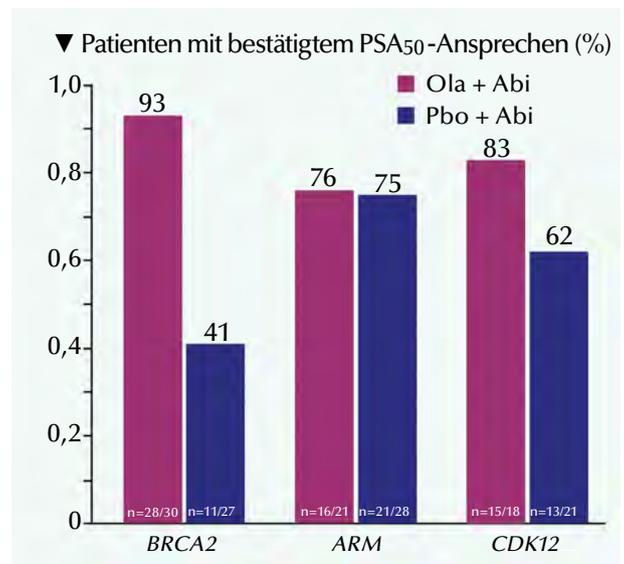


Abb. 2: Bestätigtes PSA₅₀-Ansprechen für die häufigsten einzelnen HRR-Genmutationen.



2x Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen^{4,5}

SEINE ERKRANKUNG. IHRE ENTSCHEIDUNG.

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

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

1. Fachinformation NUBEQA®, Stand Februar 2023. **2.** Fizazi K, et al. N Engl J Med. 2020;383(11):1040–1049. **3.** Smith MR, et al. N Engl J Med 2022;386(12):1132–1142. **4.** Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss vom 15.10.2020 im Hochrisiko-nmCRPC. NUBEQA® + ADT vs. Placebo + ADT. **5.** Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss vom 21.09.2023 im mHSPC. NUBEQA® + Docetaxel + ADT vs. Docetaxel + ADT.

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.

Bitte melden Sie jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel u. Medizinprodukte, Webseite: <http://www.bfarm.de>.

NUBEQA 300 mg Filmtabletten (Vor Verschreibung Fachinformation beachten.) **Zusammens.:** Wirkstoff: Jede Filmtablette enthält 300 mg Darolutamid. **Sonst. Bestandteile:** Tablette: Calciumhydrogenphosphat [E 341], Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat [E 470b], Povidon [E 1201], Filmüberzug: Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol [E 1521], Titandioxid [E 171]. **Anwendungsgeb.:** NUBEQA wird angew. zur Behandl. erwachsener Männer 1.) mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen. 2.) mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Docetaxel und einer Androgendeprivationstherapie. **Gegenanz.:** Überempf. g. Wirkstoff od. einen der sonst. Bestandteile. Frauen, die schwanger sind od. werden können. **Warnhinw. u. Vorsichtsmaßn.:** Enthält Lactose. Packungsbeilage beachten. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. **Nebenwirkungen:** 1.) bei Pat. mit nmCRPC: *Sehr häufig:* Fatigue/ Erschöpfungszustände, Neutrophilenzahl verringert, Bilirubin im Blut erhöht, AST erhöht; *Häufig:* Ischämische Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Ausschlag, Schmerzen in einer Extremität, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Frakturen. 2.) bei Pat. mit mHSPC: *Sehr häufig:* Hypertonie, Ausschlag, Neutrophilenzahl verringert, Bilirubin im Blut erhöht, ALT erhöht, AST erhöht; *Häufig:* Frakturen, Gynäkomastie. **Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Deutschland. **Stand:** FI/4.0, Februar 2023

VIII. Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom: Strategien zur Überwindung therapieassoziiierter Resistenzen

Zur Verbesserung des Gesamtüberlebens von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC) tragen verschiedene Hormon- und zytotoxische Therapien bei. Aber sowohl die Inhibition der adrenalen Steroidhormonsynthese als auch die Androgenrezeptor-Signalhemmung und Docetaxel in der Erstlinienchemotherapie verlieren über kurz oder lang ihre Wirkkraft. Ab dem Stadium der Kastrationsresistenz ist die Überlebenswahrscheinlichkeit auch bei initial gutem Therapieansprechen deutlich eingeschränkt. Neben der eher untergeordneten Rolle primärer Resistenzen sind im Therapieverlauf auftretende Resistenzen vielfach mit der Zweckentfremdung von physiologischen Prozessen verbunden, die den natürlichen Zellen Proliferation und Überleben sichern. Zur Eindämmung solcher vom Krebs vereinnahmter Prozesse sind aus einer Reihe von Pilotstudien vielversprechende Wege vorgezeichnet, die aber weit überwiegend ihr Potenzial erst im vorklinischen Forschungsbereich gezeigt haben.

Strategien zur Überwindung von Resistenzen gegen neue Hormontherapien

In der Behandlung des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms stellt die Reaktivierung der Androgenrezeptor (AR)-Signalachse nach dem Versagen von Therapien zur Kontrolle der Serumtestosteronspiegel eine der hauptsächlichen Herausforderungen dar. In den Tumorzellen bindet der AR an tausende genomischer Loci und reguliert hunderte von Gen-Promotoren. Darunter sind Kofaktoren der Transkription einbezogen, die das Chromatin-Remodellierung und die Transkriptionsaktivierung hervorrufen. Insofern bieten sich dem Tumor hinreichende Möglichkeiten, an sich physiologische Prozesse trotz der neuen Therapien zur Blockierung der adrenalen Androgensynthese und des AR-Signalwegs mit Abirateron bzw. Enzalutamid zu seinem Vorteil umzumünzen.

Inhibition der Lipidkinase PIP5K1 α

Die Entwicklung und das Fortbestehen von fortgeschrittenem/kastrationsresistentem Prostatakrebs (CRPC) ist mit einer Vielzahl von Aspekten im Zusammenhang mit der AR-Signalübertragung verbunden (Aurilio et al., 2020). Die modifizierte Expression von Koaktivatoren und die damit verbundene anormale Transaktivierung der AR-Zielgene

ist ein Faktor mit besonderem Einfluss auf Invasivität und gesteigerte Wahrscheinlichkeit des Überlebens (Feldman & Feldman, 2001). In diesem Zusammenhang wurde die Lipidkinase Phosphatidylinositol-4-Phosphat-5-Kinase α (PIP5K1 α) als maßgeblicher aktivierender Kofaktor der Transkription von AR-Zielgenen beschrieben, der mit Proliferation und Überleben von Prostatakrebszellen assoziiert ist (Semenas et al., 2014).

Die durch die PIP5K1 α vermittelte funktionelle Verlinkung des AR mit der Matrixmetalloproteinase 9/vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (MMP9/VEGF)-Signalachse verleiht dem Androgenrezeptor die Rolle eines Schlüsselfaktors bei der Progression und Metastasierung von Prostatakrebs (PCa). Sowohl die MMP9 als auch der VEGF-Signalweg tragen entscheidend zur Vaskularisierung des Tumors und zur Invasion unter kastrationsresistenter Bedingung beitragen bei. In dieser Hinsicht wurden kooperative Mechanismen unter Einbeziehung der AR, der MMP9/VEGF-Signalachse und PIP5K1 α /AKT-Reaktionswegen nachgewiesen, die als Wegbereiter für Überleben und Tumorenvasion fungieren (Larsson et al., 2020).

Die PIP5K1 α fungiert als ein vorgelagerter Regulator des AR und seiner Zielgene wie der Zyklin-abhängigen Kinase 1 (CDK1) und MMP9. Beides sind Schlüsselfaktoren für die Förderung von Wachstum, Überleben und Invasivität von PCa-Zellen. Die funktionelle Beteiligung der PIP5K1 α an protumorigenen Mechanismen, macht die Lipidkinase zu einem vielversprechenden Ziel in der Krebstherapie; insbesondere zur

Behandlung von CRPC (Wang et al., 2022).

Durch Blockade der PIP5K1 α -Funktion mithilfe des kleinmolekularen PIP5K1 α -Inhibitors ISA-2011B ließen sich das Wachstum und die Invasivität von CRPC-Zellen unterdrücken. Der inhibitorische Effekt des Inhibitors hemmt kooperative Mechanismen, in die AR-, MMP9- und PIP5K1 α /AKT-Signalwege einbezogen sind, durch die Wachstum und Invasivität des Prostatakarzinoms mobilisiert werden (Larsson et al., 2020).

Für die Stabilität des PIP5K1 α -Proteins und seiner Regulierung der mRNA-Expression des AR ist die N-terminale Domäne der Lipidkinase entscheidend. Bei Mäusen mit xenotransplantiertem Tumor und gezielter Deletion der N-terminalen Domäne von PIP5K1 α war das Wachstum der Läsion im Vergleich zu Kontrollen mit PIP5K1 α im Wildtyp-Zustand erheblich reduziert (**Abb. 1**) (Wang et al., 2022).

Die Lipidkinase PIP5K1 α bildet mit der Androgenrezeptor-Spleißvariante-7 (AR-V7) Protein-Protein-Komplexe, die für AR-V7 stabilisierend sind und zur konstitutiven Aktivität des AR ohne C-terminale Ligandenbindungsdomäne beitragen. Zudem wurde gezeigt, dass die Signalwege der Zyklin-abhängigen Kinase 1 (CDK1) und des AR über die Lipidkinase PIP5K1 α miteinander verbunden sind. Im Metastasengewebe von Prostatakrebs-Patienten wurde eine hohe Expressionsrate an AR-V7 nachgewiesen, die mit erhöhter PIP5K1 α -Expression korrelierte. Mit dem PIP5K1 α -Inhibitor ISA-2011B ließen sich bei Mäusen mit AR-V7 überexprimierenden CRPC-Xenograft-Tumoren Wachstum und Proliferation signifikant supprimieren (**Abb. 2**). Hierdurch empfiehlt sich ISA-2011B in Kombination mit Enzalutamid als potenzielle Strategie zur Überwindung von Resistenz gegenüber Antiandrogen-Therapien bei CRPC-Patienten (Sarwar et al., 2016).

Aurilio G, Cimadamore A, Mazzucchelli R, et al. 2020. Androgen receptor signaling pathway in prostate cancer: From genetics to clinical applications. *Cells* 9: 2653.

Feldman BJ, Feldman D, 2001. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 1:34–45.

Larsson P, Syed Khaja AS, Semenas J, et al. 2020. The functional interlink between AR and MMP9/VEGF signaling axis is mediated through PIP5K1 α /pAKT in prostate cancer. *Int J Cancer* 146:1686–1699.

Sarwar M, Semenas J, Miftakhova R, et al. 2016. Targeted suppression of AR-V7 using PIP5K1 α inhibitor overcomes enzalutamide resistance in prostate cancer cells. *Oncotarget* 7:63065–63081.

Semenas J, Hedblom A, Miftakhova RR, et al. 2014. The role of PI3K/AKT-related PIP5K1 α and the discovery of its selective inhibitor for treatment of advanced prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 111: E3689–E3698.

Wang T, Sarwar M, Whitchurch JB, et al. 2022. PIP5K1 α is required for promoting tumor progression in castration-resistant prostate cancer. *Front Cell Dev Biol* 10: 2022.

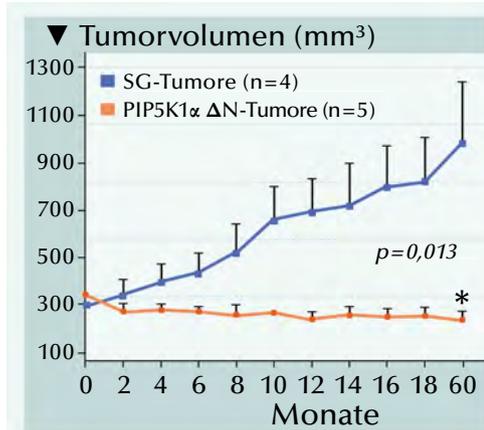


Abb. 1: Wachstum von xenotransplantierten Tumoren in Mäusen mit N-terminal deletierter PIP5K1 α Δ N. Xenograft-Tumore von SG-Zellen und PIP5K1 α Δ N-Zellen wurden in Nacktmäusen hergestellt (Wang et al., 2022).

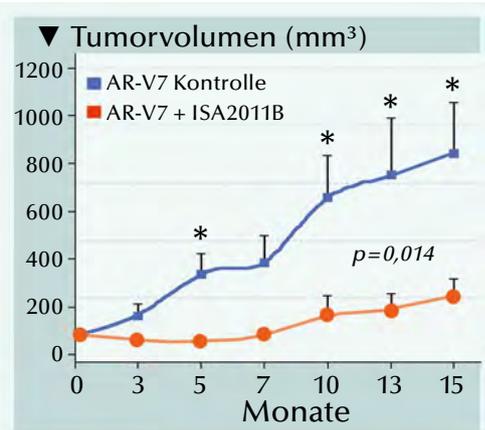


Abb. 2: Inhibitorischer Effekt des PIP5K1 α -Inhibitors ISA-2011B auf das In-vivo-Wachstum von 22Rv1 Xenograft-Tumoren mit erhöhter Expression von PIP5K1 α und AR-V7 (Sarwar et al., 2016).

Antagonisten von Apoptose-Inhibitoren steigern das Therapieansprechen

Die routinemäßig eingesetzten Therapien für fortgeschrittenen Prostatakrebs wie Androgendeprivationstherapie (ADT) und Chemotherapie sind Auslöser von zellulärem Stress und können hierdurch den intrinsischen Apoptoseweg aktivieren. Dabei ist der Erfolg allerdings relativ begrenzt. Als Ursache dafür wurden Apoptose-Inhibitoren (inhibitor of apoptosis protein, IAP) identifiziert. Das sind Regulatoren von Prozessen, die Überleben und Tod von Zellen regulieren. Zu dieser Familie gehörende Proteine sind im Prostatakrebs (PCa) häufig überexprimiert und beeinflussen über Chemoresistenz das Zellüberleben und sind Vermittler von Krankheitsprogression und ungünstiger Prognose (Silke & Meier, 2013).

Eine bedeutende Rolle bei der Regulierung des programmierten Zelltods kommt den Apoptoseregulatoren der Bcl-2-Proteinfamilie zu. Diese Proteine können grob in zwei Klassen eingeteilt werden, je nach proapoptotischer oder antiapoptotischer Wirkweise.

Das Erreichen von Krebszelltod durch Apoptose hängt vom Durchbrechen der Apoptoseschwelle ab. Dagegen führt die Hochregulierung antiapoptotischer Proteine der Bcl-2-Familie zu gesteigerter Tumorprogression durch Androgenunabhängigkeit und Behandlungsresistenz (Westaby et al., 2022). Als einem proapoptotischen Mitglied der Bcl-2-Familie kommt BID (Bcl-2 homology 3 [BH3] interacting domain death agonist) die Rolle als Effektor der kanonischen mitochondrialen Apoptose zu. Beim Empfang von Apoptosesignalen interagiert BID mit Bax, einem anderen Bcl-2-Protein. Das führt zur Einfügung von Bax in die Membran von Zellorganellen; bevorzugt in die äußere Mitochondrienmembran. Die Permeabilisierung der äußeren Mitochondrienmembran (MOMP) gehört zu zwei Me-

chanismen, über die es zur Aktivierung von Apoptose kommt. Insofern wurde dieser intrinsische mitochondriale Apoptoseweg auch als der Punkt bezeichnet, ab dem es für den Apoptose-Prozess kein Zurück mehr gibt, und der Zelltod unvermeidlich wird (Guilbaud & Galluzzi, 2023).

Apoptose vermeidende Strategien gelten auch als potenzielle Mechanismen der Resistenz gegenüber Inhibitoren der Androgenrezeptor-Achse. Vorklinischer Untersuchungen zur Effektivität der Enzalutamid-Behandlung mit oder ohne Zusatz des IAP-Antagonisten AEG40995 wurden unter Verwendung der PCA-Zelllinie LNCaP mit markanten androgenabhängigen Merkmalen und davon abstammenden C4-2-Zellen durchgeführt (Pilling et al., 2017). Mit dem IAP-Inhibitor AEG40995 wird das Caspase-vermittelte Apoptoseansprechen auf Enzalutamid durch Herbeiführen des TNF- α -Signalwegs erweitert. Das lässt darauf schließen, dass IAP-Antagonisten die Sensitivität auf das Caspase-vermittelte Apoptoseansprechen auf Enzalutamid intensivieren können. Mit der Strategie der Apoptose-Auslösung mittels kleinemolekularer IAP-Antagonisten wie AEG40995 lässt sich das Ansprechen auf Krebstherapien erhöhen. Insbesondere Xenotransplantate von CRPC-Patienten mit Resistenzen gegenüber konventioneller ADT, AR-Inhibitoren der neuen Generation oder Chemotherapie sind vorteilhaft zur Ermittlung effektiverer und spezifischerer Therapieoptionen (Wang et al., 2021).

Guilbaud E, Galluzzi L, 2023. Adaptation to MOMP drives cancer persistence. *Cell Res* 33:93–94.

Pilling AB, Hwang O, Boudreault A, et al. 2017. IAP antagonists enhance apoptotic response to enzalutamide in castration-resistant prostate cancer cells via autocrine TNF- α signaling. *Prostate* 77:866–877.

Silke J, Meier P, 2013. Inhibitor of apoptosis (IAP) proteins—modulators of cell death and inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 5: a008730.

Wang Y, Chen J, Wu Z, et al. 2021. Mechanisms of enzalutamide resistance in castration-resistant prostate cancer and therapeutic strategies to overcome it. *Br J Pharmacol* 178:239–261.

Westaby D, Jimenez-Vacas JM, Padilha A, et al. 2022. Targeting the intrinsic apoptosis pathway: A window of opportunity for prostate cancer. *Cancers (Basel)* 14: 51.

Supprimierung der AR-V7-Expression mit Niclosamid

Präklinische Ergebnisse ließen erkennen, dass die Überexpression der Androgenrezeptor-Variante AR-V7 zur Resistenz gegenüber Abirateron beiträgt. Zugleich wurde nachgewiesen, dass AR-V7-Expression die Resistenz gegenüber Abirateron verleiht. Die Rolle der AR-V7 ist auch an der Kreuzresistenz von Enzalutamid-resistenten Prostatakrebszellen gegenüber Abirateron beteiligt. Wird die AR-V7-Expression in PRCA-Zellen mittels RNA-Interferenz unterdrückt, stellte sich die Sensitivität ge-

genüber Abirateron wieder ein. In vitro und im Maus-Xenograft-Modell ließ sich die Sensitivität gegenüber Abirateron durch Behandlung auch mit dem Molluski-zid und potentem AR-V7-Inhibitor Niclosamid zurückgewinnen. Danach sei die Entwicklung einer Kombination mit Abirateron und Niclosamid als potenzielle Behandlungsstrategie bei CRPC offenbar aussichtsreich (Liu et al., 2016). Nachfolgend wurden die Untersuchungen der Niclosamid-Inhibition auf Bicalutamid- und Enzalutamid-resistente Prostatakrebszellen ausgedehnt, die AR-Varianten – insbesondere AR-V7 – in signifikant erhöhtem Maße exprimieren. Nach AR-V7-Gen-Knockdown sprachen Bicalutamid- und/oder Enzalutamid-resistente Zellen auf beide Substanzen an. Bei Exposition solcher Zellen mit einer Kombination von Niclosamid und Bicalutamid, wird Enzalutamid-resistentes Tumorwachstum inhibiert, so dass sich damit eine potenzielle Behandlungsstrategie für Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakrebs abzeichnet – einschließlich derer, die nicht auf eine Therapie mit Enzalutamid ansprechen Liu et al (2017).

Niclosamid ist einer der ersten in klinischen Prüfungen getesteten AR-V7-Inhibitoren. Das Molluski-zid ist ein gut bekannter mitochondrialer Entkoppler mit pleiotropen Effekten. Aus präklinischen Befunden lässt sich schließen, dass sich mit alleiniger Inhibition des AR-V7 die Fülle von Antitumor-Effekten von Niclosamid – entweder in alleiniger Anwendung oder in Kombination mit Abirateron oder Enzalutamid – nicht erklären lässt (Sakellakis, 2023).

Aus pharmakologischen Studien ging hervor, dass Niclosamid nur eine geringe Bioverfügbarkeit hat. Trotz dieser limitierenden Eigenschaft wurde eine Phase-1-Studie unternommen in der orales Niclosamid in Kombination mit Enzalutamid bei fünf Männern mit CRPC getestet wurde. Die orale Dosis konnte maximal bis auf 500 mg dreimal täglich hochtitriert werden. Bei keinem Patienten wurde ein PSA-Abfall festgestellt. Insofern wurde die Studie aufgrund von Aussichtslosigkeit abgebrochen. Die Aufmerksamkeit sollte sich der Entwicklung von Niclosamid-Analoga mit verbesserter oraler Bioverfügbarkeit und verstärkten Antitumoreffekten zuwenden (Schweizer et al., 2018).

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom wurden von einer folgenden Phase-1b-Studie mit reformuliertem Niclosamid (Niclosamid/PDMX1001) plus Abirateron und Prednison durch vorerst vielversprechende Indizien für Effektivität mit geringer Toxizität gemeldet. Obwohl eine Phase-1b-Studie nicht daraufhin ausgerichtet ist, Effektivität nachzuweisen, lässt die die Untersuchung erkennen, dass die Kombination von PDMX1001/Niclosamid, Abirateron und Prednison beim CRPC klinisch aktiv ist. Der Wirkmechanismus reformuliertem Niclosamid sollte bei Patienten mit CRPC weiter untersucht werden (Parikh et al., 2021).

Liu C, Armstrong C, Zhu Y, et al. 2016. Niclosamide enhances abiraterone treatment via inhibition of androgen receptor variants in castration resistant prostate cancer. *Oncotarget* 7:32210–32220.

Liu C, Armstrong CM, Lou W, et al. 2017. Niclosamide and bicalutamide combination treatment overcomes enzalutamide and bicalutamide resistant prostate cancer. *Mol Cancer Ther* 16(1):1521–1530.

Parikh M, Liu C, Wu CY, et al. 2021. Phase Ib trial of reformulated niclosamide with abiraterone/prednisone in men with castration-resistant prostate cancer. *Sci Rep* 11: 6377

Sakellakis M, 2023. Niclosamide in prostate cancer: An inhibitor of AR-V7, a mitochondrial uncoupler, or more? *Cancer Treat Res Commun* 35, 100685.

Schweizer MT, Haugk K, McKiernan JS, et al. 2018. A phase I study of niclosamide in combination with enzalutamide in men with castration-resistant prostate cancer. *PLOS ONE* 13: e0202709.

BET Bromodomänen-Inhibition

Die Bromodomäne und extraterminale Domäne (BET) ist eine Bromodomänen-Familie deren Proteine BRD2, BRD3, BRD4 und BRDT die Fähigkeit haben, sowohl in Histonen als auch in Nicht-Histon-Proteinen an acetylierte Lysinreste zu binden. Hierdurch sind sie in der Lage, epigenetische Informationen acetylierter Histone abzulesen, durch die die transkriptionelle Aktivität einer Vielzahl von Genen reguliert wird, die in die Pathogenese von Krebs eingebunden sind. Zudem sind sie maßgebliche Aktivoren onkogener Netzwerke in zahlreichen Krebsentitäten. In dieser Funktion stellen BET-Proteine vielversprechende therapeutische Zielstrukturen auch bei metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs dar (Mandl et al., 2023; Wahli et al., 2023).

In präklinischen Studien mit CRPC-Zelllinien haben BET-Inhibitoren selbst bei als unheilbar eingestuften Subtypen eine bemerkenswerte antiproliferative Aktivität erkennen lassen. Allerdings war ihre Effektivität als Monotherapie aufgrund Behandlungsassoziierter Toxizität sehr beschränkt (Shorstova et al., 2021).

Mit dem Bromodomänen-Inhibitor JQ1 ließ sich in zur AR-Signaltransduktion befähigten CRPC-Zelllinien die Aktivität auf der AR-Achse durch Inhibition der Bromodomänen supprimieren. Darunter fällt die Induktion der TMPRSS2-ERG-Fusion und deren onkogene Aktivität. Mit dem kleinemolekularen BET Bromodomänen-Inhibitor JQ-1 wird die Interaktion zwischen BRD4 und der N-terminalen AR-Domäne unterbunden. Er verhindert ähnlich wie Enzalutamid, dass AR von den Zielgen-Loci rekrutiert werden. Allerdings war die BET Bromodomänen-Inhibition bei CRPC-Xenograft-Modellen effektiver als die direkte AR-Antagonisierung mit Enzalutamid (Assangani et al., 2014).

Zu den Resistenzen gegenüber Enzalutamid zählt auch das Vorliegen der AR-F877-Mutante, an der Enzalutamid anstatt als Antagonist als Agonist fungiert. Da der BET Bromodomänen-Inhibitor JQ-1 die Aktivierung des Wildtyp-AR durch Androgene inhibiert, testeten Coleman et al. (2016) den Inhibitor auch an F877L-ex-

primierenden CRPC-Xenograft-Modellen. Durch JQ-1 wurde die Aktivierung der AR-Mutante F877L durch Androgen oder Enzalutamid supprimiert. Das wirkte sich in vivo deutlich inhibierend auf das Wachstum der CRPC-Tumore mit der AR-Mutante F877L aus. Mit dieser Strategie könnte eine neue Kombinationstherapie für Patienten mit der AR-Mutanten F877L entwickelt werden (Coleman et al., 2016)

Der First-in-Class-Bromodomänen-Inhibitor Birabresib (MK-8628/OTX015) hat bei ausgewählten hämatologischen Tumoren klinische Aktivität. In einer Phase-Ib-Studie wurden Sicherheit, Effektivität und Pharmakokinetik von Birabresib bei Patienten mit soliden Tumoren (n=46) insbesondere kastrationsresistentem Prostatakrebs (n=26) bewertet. Bei hinreichend beherrschbaren Sicherheitsaspekten wurde bei drei Männern mit einem Nuclear-protein-in-testis (NUT)-Mittellinienkarzinom klinische Aktivität festgestellt (Lewin et al., 2018).

In Prostatakrebs-Modellen hatte die Inhibition der BET-Bromodomänen mit JQ1 eine verminderte PD-L1-Expression und eine abgeschwächte Progression zur Folge. Die mechanistische Untersuchung der BET-Bromodomänen-Inhibition ergab eine erhöhte Expression des MHC-Klasse-I-Komplexes und eine erhöhte Immunogenität der Tumorzellen. Genexpressionsanalysen ließen erkennen, dass die BET-Bromodomänen-Inhibition Immuncheckpoint-Moleküle und Netzwerke der Antigenprozessierung reguliert (Mao et al., 2019).

Asangani IA, Dommeti VL, Wang X, et al. 2014. Therapeutic targeting of BET bromodomain proteins in castration-resistant prostate cancer. *Nature* 510:278–282.

Coleman DJ, van Hook K, King CJ, et al. 2016. Cellular androgen content influences enzalutamide agonism of F877L mutant androgen receptor. *Oncotarget* 7:40690–40703.

Lewin J, Soria J-C, Stathis A, 2018. Phase Ib trial with birabresib, a small-molecule inhibitor of bromodomain and extraterminal proteins, in patients with selected advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 36:3007–3014.

Mandl A, Markowski MC, Carducci MA, Antonarakis ES, 2023. Role of bromodomain and extraterminal (BET) proteins in prostate cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 32:213–228.

Mao W, Ghasemzadeh A, Freeman Z, et al. 2019. Immunogenicity of prostate cancer is augmented by BET bromodomain inhibition. *J Immunother Cancer* 7, 277.

Shorstova T, William D, Foulkes WD, Michael Witcher M, 2021. Achieving clinical success with BET inhibitors as anti-cancer agents. *Br J Cancer* 124:1478–1490.

Wahi A, Manchanda N, Jain P, Jadhav HR, 2023. Targeting the epigenetic reader „BET“ as a therapeutic strategy for cancer. *Mol Cancer Ther* 16: 1521–1530.

Autophagie-Modulation

Autophagozytose (Autophagie) ist ein im Zytoplasma ablaufender Prozess, bei dem fehlerbehaftete Bestandteile des Zytosols abgebaut werden. Dabei handelt es sich im Wesentlichen um Funktionen, die mit zellulärer Homöostase, Qualitätskontrolle, Fehlerbeseitigung, Wiederverwertung und letztlich der Überlebensfähig-

keit von Zellen verbunden sind. Andererseits besteht ein zwiespältiger Zusammenhang zwischen Autophagie und Apoptose. Bestimmte funktionelle Veränderungen im Autophagie-Kompartiment stehen mit Karzinogenese und Resistenz gegenüber Chemotherapien in Verbindung (Kroemer & Jäätelä, 2005). Dem proapoptischen Effekt bei Permeabilisierung der äußeren Mitochondrienmembran (MOMP; mitochondrial outer membrane permeabilization) der über die Freisetzung von Cytochrom c zum mitochondrialen Zelltod führt, wirkt die Autophagie der beschädigten Mitochondrien (Mitophagie) entgegen (Garrido et al., 2006). Andererseits können letale Signale, die unter Umständen von Autophagie-Vakuolen ausgehen, als ein Effektormechanismus für Zelltod fungieren (Kroemer & Jäätelä, 2005).

Als mögliche zytoprotektive Reaktion auf therapiebedingten Stress kann Autophagie der Effektivität von Krebsbehandlungen entgegenwirken (Melea et al. 2020; Ashrafizadeh et al. 2022). Insgesamt existiert allerdings eine kontroverse Diskussion darüber, ob Autophagie unter den Stressbedingungen einer Chemo- oder Strahlentherapie zur Tötung von Krebszellen führt, oder ihnen hilft, das Überleben zu sichern. Untersucht wurden solche Effekte bislang insbesondere an kastrationsresistenten Prostatakrebs (CRPC)-Zelllinien.

CRPC-Zellen können sich unter einer Androgendepressionstherapie durch Autophagie eine Art Resistenz gegenüber Androgenrezeptor-Signalinhibitoren aneignen. In einer präklinischen Pilotstudie ließ sich das Wachstum orthotoper Maus-Xenograft-Tumore in vivo durch Kombination von Enzalutamid und einem Autophagie-Inhibitor (Clomipramin oder Chloroquin) signifikant reduzieren (Nguyen et al., 2014). Durch Inhibition von Autophagozytose ließ sich in Untersuchungen mit LN-CaP-Prostatakrebszellen auch der Antitumor-Effekt von Abirateronacetat und Apalutamid signifikant verstärken (Mortezavi et al., 2019; Eberli et al., 2020).

Ein weiteres hauptsächliches Problem der Krebstherapie ist die Chemoresistenz, bei der auch Autophagie eine Rolle spielen kann. Bei Untersuchungen der Wirkungen zweier Autophagie-Aktivatoren (das Disaccharid Trehalose und der mTOR-Inhibitor Rapamycin) auf das Docetaxel-Ansprechen an den klassischen PCa-Zelllinien (LNCaP, PC3 und DU145) zeigten sich zwei deutlich unterschiedliche die Docetaxel-Sensitivität betreffende Reaktionsweisen. Effekte wie die Trehalose-induzierte Mitophagie sind eine entscheidende zelluläre Überlebensreaktion und Grundlage der Chemotherapie-Resistenz. Im Gegensatz dazu wird durch den Rapamycin-vermittelte Aktivierung von Autophagie ein Auslöser des Zelltods herbeigeführt und die Effektivität der Chemotherapie erhöht (Cristofani et al., 2018).

Bei Untersuchungen der Wirkweise von Autophagie bei Prostatakrebs standen insbesondere Funktionen

im Mittelpunkt des Interesses die einerseits Überlebensimpulse oder andererseits Todessignale vermitteln (Hashemi et al., 2023). In einem Experiment lag der Schwerpunkt auf der Tumorsuppressorfunktion der Autophagozytose. Dabei zeigte es sich, dass die Inaktivierung von Autophagozytose zur Stabilisierung von TWIST1, einem an der epithelial-mesenchymalen Transition (EMT) beteiligtem Faktor führt, und damit an der Invasivität von Prostatakrebs beteiligt ist (Shi et al., 2022). Ein weiteres Experiment enthüllt, dass die Induktion der überlebensfördernde Autophagozytose durch das die zirkuläre die Zellmigration induzierende Protein (circCEMIP bei Prostatakrebs zur Anokis-Resistenz führen kann (Yu et al., 2022).

Ashrafizadeh M, Paskeh MDA, Mirzaei S, et al. 2022. Targeting autophagy in prostate cancer: preclinical and clinical evidence for therapeutic response. *J Exp Clin Cancer Res* 41:105.

Cristofani R, Marelli MM, Cicardi ME, et al., 2018. Dual role of autophagy on docetaxel-sensitivity in prostate cancer cells. *Cell Death Dis* 9: 889.

Eberli D, Kranzbühler B, Mortezavi A, et al. 2020. Apalutamide in combination with autophagy inhibitors improves treatment effects in prostate cancer cells. *Urol. Oncol Sem Orig Investig* 38:683.e19–683.e26.

Garrido C, Galluzzi L, Brunet M, et al. 2006. Mechanisms of cytochrome c release from mitochondria. *Cell Death Diff* 13:1423–1433.

Hashemi M, Zandieh MA, Talebi Y, et al. 2023. Paclitaxel and docetaxel resistance in prostate cancer: Molecular mechanisms and possible therapeutic strategies. *Biomed Pharmacother* 160, 114392.

Kroemer G, Jäätelä M, 2005. Lysosomes and autophagy in cell death control. *Nat Rev Cancer* 5:886–897.

Melea L, Vecchio V, Liccardoa D, et al. 2020. The role of autophagy in resistance to targeted therapies. *Cancer Treat Rev* 88:102043.

Mortezavi A, Salemi S, Kranzbühler B, et al. 2019. Inhibition of autophagy significantly increases the antitumor effect of abiraterone in prostate cancer. *World J Urol* 37:351–358.

Nguyen HG, Yang JC, Kung H-J, et al. 2014. Targeting autophagy overcomes Enzalutamide resistance in castration-resistant prostate cancer cells and improves therapeutic response in a xenograft model. *Oncogene* 33:4521–4530.

Shi XY, Sun ZW, Jia DL, et al. 2022. Autophagy deficiency promotes lung metastasis of prostate cancer via stabilization of TWIST1 *Clin Transl Oncol* 24:1403–1412.

Yu Y, Song Y, Cheng L, et al. 2022. CircCEMIP promotes anoikis-resistance by enhancing protective autophagy in prostate cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res* 41:188.

Antitumor-Effekt der Kombination von Pyrrol-Imidazol-Polyamid mit alkylierender Substanz

Bei der Behandlung von CRPC-Patienten mit Enzalutamid wurde eine vermehrte Glukokortikoid-Rezeptor (GR)-Expression mit unbefriedigendem Therapieansprechen assoziiert (Arora et al., 2013). Das wird auf die teilweise Übernahme der mittels Enzalutamid supprimierten Transaktivierungsfunktion des AR durch Interaktion des ligandaktivierten GR mit dem Androgen-Response-Element (ARE) zurückgeführt. Letzteres kann durch Herbeiführen von Konformationsveränderungen der DNA im ARE mit interferierenden kleinen

Molekülen wie Pyrrol-Imidazol-Polyamid (PIP) unterbunden werden. Diese Strategie wurde an Enzalutamid-resistenten Prostatakrebs-Zelllinien *in vitro* und an entsprechenden Xenograft-Modellen *in vivo* untersucht. Die Maßnahme erwies sich als vielversprechende Option zur Überwindung der durch GR-Überexpression bewirkten Enzalutamid-Resistenz (Kurmish et al., 2017).

Der Oktamer-Transkriptionsfaktoren OCT1 ist ein polyspezifischer Organo-Kation-Transporter, der als ein mit dem AR kooperierender Faktor fungiert und genomweit AR-Signale für das Prostatakrebs-Wachstum koordiniert. An den Enhancer/Promotor-Regionen der AR-DNA-Bindung unterstützt OCT1 die Androgen-Signaltransduktion. Untersuchungen im vorklinischen Bereich ergaben mit Pyrrol-Imidazol-Polyamiden (PIP), die sich im AR-Gen auf die OKT1-Bindungssequenz blockierend auswirken, eine erhebliche Supprimierung des Wachstums von CRPC-Modellen (Obinata et al., 2016).

Bifunktionelle Konjugate zyklischer Pyrrol-Imidazol-Polyamide mit Chlorambucil (ChB), einer zytostatisch wirksamen Substanz aus der Gruppe der Alkylantien, erkennen die Bindungssequenz von OCT1 und supprimieren die Expression onkogener Gene wie ACSL3 (Fettsäure-CoA-Ligase 3). Vorzugsweise haben sie weniger unerwünschte Begleiterscheinungen auf Nichtkrebszellen. Mit dem OCT1-PIP-ChB-Hybrid, das signifikante inhibitorische Effekte auf die Proliferation von Prostatakrebszellen ausübt, ließ sich das Wachstum von AR-positiven Prostatakrebszellen bei einer geringeren Konzentration spezifisch inhibieren. Bei *In-vivo*-Untersuchungen anhand eines Xenotransplant-CRPC-Modells mit der 22Rv1-Prostatakrebszelllinie, ließ sich das Tumorstadium mit OCT1-PIP-ChB im Vergleich zu einem Kontrollansatz signifikant, ohne offensichtliche Anzeichen unerwünschter Effekte reduzieren. Somit kann die Kombination von PIP mit ChB auf die Zellproliferation im Prostatakrebs und das kastrationsresistente Tumorstadium einen erheblichen inhibitorischen Effekt ausüben. Dies deutet auf eine potenzielle Rolle des mit einer alkylierenden Substanz modifizierten Pyrrol-Imidazol-Polyamids mit zytotoxischer Funktion hin (Funakoshi et al., 2022).

AR-Phosphorylierung

Während der Prostatakrebsprogression sind insbesondere im kastrationsresistenten Stadium neben den Androgenliganden eine Reihe posttranskriptioneller Modifikationen des AR an der Regulierung von AR-Aktivitäten beteiligt. Dabei handelt es sich mehrheitlich um Phosphorylierungen des Rezeptormoleküls (Wen et al., 2020). Bislang wurden zumindest 19 Stellen im AR-Protein beschrieben, die mit einer Phosphatgruppe reagieren können. Von der AR-Phosphorylierung wird davon ausgegangen, dass sie die AR-Aktivität über die Modifizierung von Protein-Interaktionen verändert.

Eine der am häufigsten untersuchten Modifikationen des AR ist die Phosphorylierung des Serins an Position 81 (S81) des AR-Proteins. Diese reguliert die Proteinstabilität, die zelluläre Lokalisation und die Transaktivierung. Mit Pan-CDK-Inhibitoren lässt sich nicht nur die Aktivität von Proteinkinasen wie CDK1, CDK5 und CDK9 blockieren, sondern zugleich auch die AR-Phosphorylierung an S81 unterbinden. Das führt zur Degradierung des AR-Proteins in Prostatakrebszellen und weist auf ein weiteres Ziel zur Proliferationshemmung von Prostatakrebs hin (Hsu et al., 2011). Dieser Empfehlung folgen auch die Autoren einer weiteren Studie, die ermittelten, dass von CDK1 und CDK9 unterstütztes AR S81 im Prostatakrebs zu AR-vermittelter Transaktivierung führt (Gao et al., 2021).

Von den zur heterogenen Klasse der Chaperone (Anstandsamen) gehörenden Hitzeschockproteine – wie insbesondere des Hsp90 – ist nicht nur die richtige Faltung des AR abhängig, sondern sie sind auch an der Stabilität des Rezeptors, dessen intrazellulärer Lokalisation und der androgenregulierten Transkription beteiligt (Hessenkemper & Baniahmad, 2012). Dabei sind die Phosphorylierung des Hsp90 und die Chaperonvermittelten Funktionen miteinander gekoppelt (Zhao et al., 2001). Ohne Ligandenbindung ist der AR in Abgeschiedenheit vom Zellkern in komplexierter Form mit Chaperonen im Zytoplasma sequestriert. Erst nach der Ligandenbindung wird ein nukleäres Importsignal zugänglich und der Rezeptor wird im Zellkern angereichert wo er an die DNA bindet, homodimerisiert und mit einer Gruppierung von Koregulatoren der Transkription interagiert. Diese umfassen Transkriptionsfaktoren und Komponenten des basalen Transkriptionsmechanismus (Koryakina et al., 2014).

Bei Prostatakrebspatienten ist der Androgenrezeptor auch unter einer Androgendeprivationstherapie vielfach aktiv. Das hängt mit der Aktivierung zellulärer Reaktionswege zusammen, die den AR trotz niedriger Androgenkonzentration stimulieren. In solchen Tumoren, ist oft der cAMP-abhängige Proteinkinase A (PKA)-Reaktionsweg aktiviert. Es besteht

Arora VK, Schenkein E, Murali R, et al. 2013. Glucocorticoid receptor confers resistance to antiandrogens by bypassing androgen receptor blockade. *Cell* 155:1309-1322.

Kurmish AA, Yang F, Welch TR, et al. 2017. A pyrrole-imidazole polyamide is active against enzalutamide-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 77: 2207-2212.

Funakoshi D, Obinata D, Fujiwara K, et al. 2022. Antitumor effects of pyrrole-imidazole polyamide modified with alkylating agent on prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 623:9-16.

Obinata D, Takayama K, Fujiwara K, et al. 2016. Targeting Oct1 genomic function inhibits androgen receptor signaling and castration-resistant prostate cancer growth. *Oncogene* 49:6350-6358.

auch Synergie zwischen PKA und geringen Spiegeln an Androgen, die die Zellproliferation durch einen gestärkten Androgen-Signalweg erhöht und letztlich zur Kastrationsresistenz führt (Dagar et al., 2019). Für die PKA-Aktivierung ist die Phosphorylierung des Hitzeschockproteins (HSP90) erforderlich, das im Zytoplasma an den nicht mit einem Liganden gebundenen AR bindet und damit dessen Translokierung in den Zellkern verhindert. Ferner wurde nachgewiesen, dass die PKA-vermittelte Phosphorylierung des Thr89-Restes im HSP90-Protein den AR vom HSP90 freisetzt, was die Bindung des AR an HSP27 und dessen Migration in den Zellkern möglich macht. Die Substitution des Thr89 im HSP90 verhindert dessen Phosphorylierung durch PKA, mit der Folge, dass sich die AR-Transaktivierung und die zelluläre Proliferation erheblich reduzieren. Ferner ist die Transkription von AR-Zielgenen wie PSA, bei der Thr89-Variante des HSP90 ebenfalls verringert. Aus diesen Ergebnissen ließ sich erkennen, dass die Verwendung eines kleinmolekularen Inhibitors gegen den Thr89-Rest im Hsp90 zusammen mit den bestehenden Androgen-ablativen Therapien in der Behandlung von Prostatakrebspatienten effektiver sein könnte als alleiniger Androgenentzug (Dagar et al., 2019).

Der AR besitzt in seiner Ligandenbindungsdomäne ein Phosphorylierungsmotiv. Die Funktionsanalyse des AR in PC-3-Zellen ergaben, dass die ligandeninduzierte nukleäre Translokierung des AR und die Transaktivierung durch Phosphorylierung an Ser815 gestört sind. Der phosphorylierte AR supprimiert den onkogenen AKT-Signalweg und weist auf eine suppressive Funktion bei der Entwicklung von Prostatakrebs hin. Tatsächlich nimmt der Grad der AR-Phosphorylierung mit sich verschlechterndem Krebs in humanen Prostatae zunehmend ab (Yokobori et al., 2021).

Dagar M, Pratibha J, Gunjan S, et al. 2019. Phosphorylation of HSP90 by protein kinase A is essential for the nuclear translocation of androgen receptor. *J Biol Chem* 294:8699–8710.

Gao XR T, Liang J, Wang LY, et al. 2021. Phosphorylation of the androgen receptor at Ser81 is cosustained by CDK1 and CDK9 and leads to AR-mediated transactivation in prostate cancer. *Mol Oncol* 15:1901–1920.

Hessenkemper W, Baniahmad A, 2012. Chaperones for proper androgen action – a plethora of assistance to androgen receptor function. *Hormone. Mol Biol Clin Invest* 11:321–328.

Hsu F-N, Chen M-C, Chiang M-C, et al. 2011. Regulation of androgen receptor and prostate cancer growth by cyclin-dependent kinase 5. *J Biol Chem* 286:33141–33149.

Koryakina Y, Ta HQ, Gioeli D, 2014. Androgen receptor phosphorylation: biological context and functional consequences. *Endocr Relat Cancer* 21:T131–T145.

Wen S, Niu Y, Huang H, 2020. Posttranslational regulation of androgen dependent and independent androgen receptor activities in prostate cancer. *Asian J Urol* 7:203–218.

Zhao Y-G, Gilmore R, Leone G, et al. 2001. Hsp90 phosphorylation is linked to its chaperoning function. *J Biol Chem* 276:32822–32827.

Yokobori K, Kawasaki Y, Sekine Y, et al. 2021. Androgen receptor phosphorylated at Ser815: The expression and function in the prostate and tumor-derived cells. *Biochem Pharmacol* 194:114794.

Strategien zur Überwindung von Docetaxel-Resistenz

Docetaxel war die erste Chemotherapie, die bei kastrationsresistentem Prostatakrebs (CRPC) mit einem Überlebensbenefit verbunden war. Bedauernswerterweise spricht ein erheblicher Anteil der CRPC-Patienten nicht auf die Taxan-basierte Therapie an, und letzten Endes entwickeln dann alle Patienten über kurz oder lang eine Docetaxel-Resistenz. Insofern war die Überwindung der Resistenz gegenüber Docetaxel eine Herausforderung, die seit dessen Begründung als Erstlinientherapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms zu anhaltend intensiver Forschungstätigkeit.

Zur Überwindung der Docetaxel-Resistenz wurden bereits zahlreiche vielversprechende Ansätze verfolgt. Hierbei wurde ein tiefer gehendes Verständnis der Mechanismen von Wirkung und Resistenz gewonnen, das unter anderem zur Entwicklung weiterer Chemotherapieoptionen verholfen hat. Doch trotz zahlreicher Berichte zu Mechanismen der Taxan-Resistenz in präklinischen Modellen, gibt es nur sehr wenige klinische Studien mit durchwachsenem Erfolg, die sich in vivo an Patientengewebe der Wirkung von Taxanen gewidmet haben.

Behebung ABCB1-vermittelter Docetaxel-Resistenz

Multidrug-Resistance-Proteine sind zu den ABC-Transportern gehörende ATP-bindende Transmembranproteine. Ihre Fähigkeit, Zytostatika aus Tumorzellen auszuschleusen, beeinträchtigt die Wirkung von Chemotherapien. Das P-Glykoprotein/ATP-bindende Kassetten Subfamilien B Mitglied 1 (ABCB1), ist ein Familienmitglied der ABC-Transporter. ABCB1 bindet hochaffin an Docetaxel und kann das Taxan aus Docetaxel-behandelten Tumorzellen erfolgreich wieder hinausbefördern. Insbesondere die Effektivität von Docetaxel, Mikrotubuli zu stabilisieren, ist geschmälert (Sekino & Teishima, 2020).

Bei Prostatakrebspatienten, die Träger varianter *ABCB1*-Genotypen sind, kann das negative Auswirkungen für die Behandlung mit Docetaxel haben. Die erhöhte Expression bestimmter *ABCB1*-Varianten wurde bei Prostatakrebs mit Docetaxel-Resistenz assoziiert (Sissung et al., 2008). Einzelnukleotid-Polymorphism in einer Reihe unterschiedlicher Gene – darunter rs1045642 im *ABCB1*-Gen – sind bei Docetaxel-behandelten Prostatakrebspatienten mit einer verkürzten Zeit bis zur Progression verbunden (Shiota et al., 2023).

Das Antimykotikum Itraconazol bindet fest an den nach innen gerichteten Abschnitt des ABCB1 und ver-

hindert dadurch den Transport von Docetaxel. Das führte zur Annahme, dass Itraconazol eine praktikable Methode sein könne, um Docetaxel-resistente Zellen zu resensibilisieren. Hiervon wird eine lebensverlängernde Wirkung von Docetaxel bei Männern mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs erwartet (Lima et al., 2022).

Zur Enträtselung des Mechanismus von erworbener Docetaxel-Resistenz auf vorklinischer Ebene, wurden Docetaxel-resistente Prostatakrebszellen, TaxR, von kastrationsresistenten C4-2B-Prostatakrebszellen, einer Zelllinie mit epithelartiger Morphologie, hergestellt. In diesen C4-2BTaxR-Zellen war die IC₅₀ für Docetaxel etwa 70-fach höher als in den parentalen C4-2B-Zellen. In den TaxR-Zellen zählte das *ABCB1* zu den am meisten hochregulierten Genen. Mit dem Knockdown der *ABCB1*-Expression durch seine spezifische shRNA oder einen Inhibitor wurden Docetaxel-resistente C4-2BTaxR-Zellen gegenüber der Behandlung mit Docetaxel durch Steigerung des Zelltods durch Apoptose resensibilisiert. Des Weiteren wurde mit Apigenin ein natürliches Produkt der Flavon-Familie gefunden, das die *ABCB1*-Expression inhibiert und Docetaxel-resistente Prostatakrebszellen gegenüber der Behandlung mit Docetaxel wieder ansprechbar macht (Zhu et al., 2013).

Nachdem gezeigt worden war, dass die Inhibition der *ABCB1*-Expression die erworbene Docetaxel-Resistenz in C4-2BTaxR-Zellen zu überwinden vermag (Zhu et al., 2013), wurde ermittelt, dass Bicalutamid und Enzalutamid die ABC-Transporteraktivität der ATP-bindenden Kasette durch Blockieren der *ABCB1*-Effluxaktivität inhibieren. Mit Bicalutamid reduzierte sich die *ABCB1*-Effluxaktivität um 40%, während mit Enzalutamid ~60% erreicht wurden. Sowohl Bicalutamid als auch Enzalutamid wirkten als Inhibitoren der *ABCB1*-ATPase. Bemerkenswerterweise reduzierten Bicalutamid und Enzalutamid die *ABCB1*-Effluxaktivität und desensibilisieren Docetaxel-resistente und Androgenrezeptor-negative DU145-Zellen. Mit der Kombination von Bicalutamid und Docetaxel wurde sowohl bei AR-positiven als auch AR-negativen Docetaxel-resistenten Xenograft-Modellen ein erheblicher Antitumoreffekt erzielt (Zhu et al., 2015).

In den resistenten Zellen war das P-Glykoprotein-kodierende Gen *ABCB1* deutlich hochreguliert und seine Überexpression spielte bei der Docetaxel-Resistenz des CRPC eine wesentliche Rolle. Wenn auf die Zytotoxizität von Gemcitabin getestet wurde, waren die Docetaxel-resistenten Zellen gegenüber dem Taxan-Zytostatikum unvermittelt sensitiv. Dies lässt auf eine zusätzliche phänotypische Transformation in den Docetaxel-resistenten Zellen schließen. Untersuchungen an Xenograft-Modellen ergaben, dass das Tumorstadium einer Kombination von sowohl Docetaxel-

sensitiven als auch Docetaxel-resistenten Zellen am nachhaltigsten blockiert war, wenn Docetaxel und Gemcitabin zusammen verabreicht wurden (Seo et al., 2020).

Weitere Untersuchungen befassten sich mit der Frage, ob zwischen Docetaxel und Cabazitaxel Kreuzresistenz besteht, und suchten nach potenziell zugrundeliegenden Mechanismen bei fortgeschrittenem Prostatakrebs. Dabei wurde erkannt, dass Docetaxel-Resistenz zur Kreuzresistenz mit Cabazitaxel führt. Ferner ließ sich zeigen, dass eine erhöhte *ABCB1*-Expression für die Kreuzresistenz mit Cabazitaxel bestimmend ist, und dass die Inhibition der *ABCB1*-Funktion mit dem kleinmolekularen Inhibitor Elacridar die Ansprechbarkeit Taxan-resistenter Zellen wiederherstellt (Lombard et al., 2017).

Lima TS, Souza LO, Iglesias-Gato D, et al. 2022. Itraconazole reverts *ABCB1*-mediated docetaxel resistance in prostate cancer. *Front Pharmacol* 13:869461.

Lombard AP, Liu C, Armstrong CM, et al. 2017. *ABCB1* mediates cabazitaxel-docetaxel cross-resistance in advanced prostate cancer. *Mol Cancer Ther* 16:2257–2266.

Sekino Y, Teishima J, 2020. Molecular mechanisms of docetaxel resistance in prostate cancer. *Cancer Drug Resist* 3:676–685.

Seo HK, Lee S-J, Kwon W-A, Jeong K-C, 2020. Docetaxel-resistant prostate cancer cells become sensitive to gemcitabine due to the upregulation of *ABCB1*. *Prostate* 80:453–462.

Shiota M, Akamatsu S, Sekine Y, et al. 2023. Genetic variations predicting progression with docetaxel and novel androgen-receptor pathway inhibitors. *Cancer Sci* 114:1625–1634.

Sissung TM, Baum CE, Deeken J, et al., 2008. *ABCB1* genetic variation influences the toxicity and clinical outcome of patients with androgen independent prostate cancer treated with docetaxel. *Clin Cancer Res* 14:4543–4549.

Zhu Y, Liu C, Nadiminty N, et al. 2013. Inhibition of *ABCB1* expression overcomes acquired docetaxel resistance in prostate cancer. *Mol Cancer Ther* 12:1829–1836.

Zhu Y, Liu C, Armstrong C, et al. 2015. Antiandrogens inhibit *ABCB1* efflux and ATPase activity and reverse docetaxel resistance in advanced prostate cancer. *Clin Cancer Res* 21:4133–4142.

Unterbinden des Zentrosom-Clusterings

Bei der zytotoxischen Behandlung des kastrationsresistenten mit Prostatakarzinoms ist Resistenz gegenüber Docetaxel letztendlich unvermeidlich. Dabei wurde das Versagen, die Krebszellen zu töten, mit Unregelmäßigkeiten bei der mitotischen Zellteilung in Verbindung gebracht. Zumindest im vorklinischen Bereich wurde mehrfach beschrieben, wie das Überwinden der Docetaxel-basierten Resistenz mit Kinesininhibitoren möglich ist.

In Zellen fungieren Zentrosomen als hauptsächliche Zentren der Mikrotubulus-Organisation. Die Zentralkörperchen werden für die fehlerfreie Zellteilung, die Zellmotilität und die Ziliogenese benötigt. Ihre Anzahl pro Zelle wird strengstens kontrolliert. Dabei findet die Duplizierung der Zentrosomen in jedem Zellzyklus nur einmal statt. Andererseits haben Krebszellen zumeist eine abweichende Anzahl Zentrosomen (Chan, 2011),

die mit chromosomaler Instabilität während der Tumorigenese zusammenhängt (Fukasawa, 2005). Nun sollten überzählige Zentrosome in Krebszellen zur Multipolarität des Spindelapparats führen und nicht lebensfähige Tochterzellen hervorbringen. Das wird von Krebszellen allerdings umgangen, indem Zentrosom-Cluster gebildet werden, die dann eine pseudobipolare mitotische Spindel bilden. Das Ergebnis sind lebensfähige Tochterzellen. Um das zu verhindern, wird nach Strategien geforscht, mit denen sich das Zentrosom-Clustering unterbinden lässt. Damit sollen Krebszellen mit einer vergrößerten Anzahl Zentrosomen in die Mitose-Katastrophe getrieben werden, ohne dass dabei normale Zellen in Mitleidenschaft gezogen werden. Solchen gesunden Zellen fehlt der am Clustern beteiligte Mechanismus. Insofern kann das Declustern der Zentrosomen als ein erfolgversprechender Ansatz gelten, um selektiv Zellen mit zusätzlichen Zentrosomen auszuschalten (Pannu et al., 2014).

Am Zentrosom-Clustering sind eine Reihe von Proteinen beteiligt, und wurden als Ziele für dessen Unterbindung ausgemacht: Poly-ADP-Ribose-Polymerase (PARP), KIFC1 (Mikrotubulus-bindendes Protein der Kinesin-14-Familie), das Hitzeschockprotein 70 (Hsp70), das kortikale Aktin-Zytoskelett, das APC/C-Aktivatorprotein CDH1 und das die Trennung der Spindelpole vermittelnde Eg5. Durch deren Inhibition wird beabsichtigt, mittels Declustering der Zentrosomen spezifisch die Hemmung des Tumorwachstums zu bewirken (Firdous et al., 2023).

Die Kinesin-ähnlichen Proteine KIF11 und KIFC1 interagieren mit den Mikrotubuli und sind darüber in Docetaxel-Resistenz involviert (Rath & Kozielski, 2012). KIF11 ist ein Motorprotein, das ATP hydrolysiert und sich entlang der Mikrotubulus-Filamente fortbewegt. KIF11 und KIFC1 sind an der Steuerung der bi-

polaren Spindelbildung und der Chromosomenstabilität beteiligt. Das Kinesin-ähnliche Protein KIF11 trennt die Spindelpole einer in Mitose begriffenen Zelle, indem es sich zu den Plus-Enden der Mikrotubuli fortbewegt (Sekino & Teishima, 2020). KIF11-Inhibitoren wie der Kinesin-Inhibitor Ispinesib und S-Trityl-L-Cystin haben bei Docetaxel-resistenten PCa-Zelllinien Antitumoraktivität. Das KIFC1 ist ein Motorprotein, das sich auf dem Mikrotubulus in Richtung des sogenannten Minus-Endes fortbewegt und beim Zentrosom-Clustering eine wichtige Rolle übernimmt (Wiltshire et al., 2010, Rath & Kozielski, 2012).

Mittels Immunhistochemie war mit PCa-Zelllinien indirekt nachgewiesen worden, dass KIFC1 mit einer ungünstigeren Prognose nach radikaler Prostatektomie oder nach Docetaxel-Behandlung verbunden sei (et al., 2017). In der Folge wurde in PCa-Zellen mit dem KIFC1-Inhibitor CW069 Apoptose induziert und damit die Docetaxel-Resistenz aufgehoben (Sekino et al., 2019).

Auch mit dem kleinmolekularen KIFC1-Inhibitor AZ82 lassen sich die Transkription und die Translation des Kinesins in PCa-Zellen erheblich supprimieren. Dazu inhibiert AZ82 in PCa-Zellen die KIFC1-Expression sowohl im Zytoplasma als auch im Zellkern. Die durch AZ82 verursachte Inhibition von KIFC1 ruft in PCa-Zellen über das Declustering überzähliger Zentrosomen eine multipolare Mitose hervor und senkt die Rate des Krebszellwachstums. Ferner bewirkt die KIFC1-Deletion durch verminderten Eintritt in den Zellzyklus den Zelltod durch Apoptose (Parvin et al., 2020).

Chan JY, 2011. A clinical overview of centrosome amplification in human cancers. *Int J Biol Sci* 7:1122–1144.

Firdous F, Raza HG, Chotana GA, et al. 2023. Centrosome clustering & chemotherapy. *Mini Rev Med Chem* 23:429–451.

Fukasawa K, 2005. Centrosome amplification, chromosome instability and cancer development. *Cancer Lett* 230:6–19.

Pannu V, Rida PCG, Celik B, et al. 2014. Centrosome-declustering drugs mediate a two-pronged attack on interphase and mitosis in supercentrosomal cancer cells. *Cell Death Dis* 5: e1538.

Parvin A, Hao S-L, Fu-Qing Tan F-Q, Yang W-X, 2020. Inhibition of kinesin motor protein KIFC1 by AZ82 induces multipolar mitosis and apoptosis in prostate cancer cell. *Gene* 15: 760:144989.

Rath O, Kozielski F, 2012. Kinesins and cancer. *Nat Rev Cancer* 12:527–39.

Sekino Y, Oue N, Shigematsu Y, et al. 2017. KIFC1 induces resistance to docetaxel and is associated with survival of patients with prostate cancer. *Urol Oncol* 35:31.e13–31.e20.

Sekino Y, Oue N, Koike Y, et al. 2019. KIFC1 inhibitor CW069 induces apoptosis and reverses resistance to docetaxel in prostate cancer. *J Clin Med* 8:225.

Sekino Y, Teishima J, 2020. Molecular mechanisms of docetaxel resistance in prostate cancer. *Cancer Drug Resist* 3:676–685.

Wiltshire C, Singh BL, Stockley J, et al. 2010. Docetaxel-resistant prostate cancer cells remain sensitive to S-trityl-L-cysteine-mediated Eg5 inhibition. *Mol Cancer Ther* 9:1730–1739.

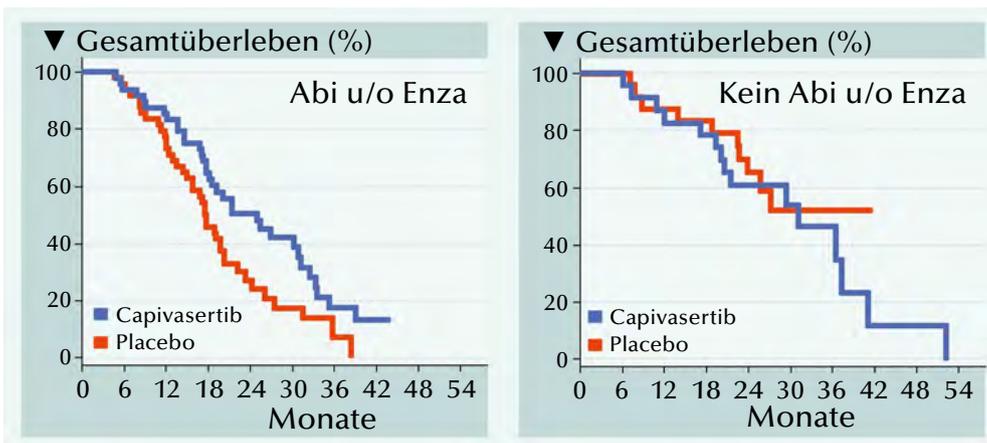


Abb. A: Gesamtüberleben eines Behandlungsarms, der vor der Aufnahme in ProCAID bereits mit Abirateron und/oder Enzalutamid (Abi u/o Enza) behandelt worden war (Crabb et al., 2022).

Abb. B: Gesamtüberleben eines Behandlungsarms, der vor der Aufnahme in ProCAID nicht mit Abirateron und/oder Enzalutamid (Abi u/o Enza) behandelt worden war (Crabb et al., 2022).

PI3K/AKT/mTOR-Signalweg

Der PI3K/AKT/mTOR-Signalweg ist in eukaryontischen Zellen ein evolutionär hoch konserviertes Netzwerk der Signaltransduktion im Zusammenhang mit der Förderung von Zellüberleben, von Zellwachstum und dem Fortschreiten im Zellzyklus. Die PI3K/AKT/mTOR-Achse ist im Krebs der am häufigsten aktivierte Signalweg und ist vielfach in die Resistenzentwicklung von Krebstherapien involviert. Eine Dysfunktion von Komponenten dieses Reaktionswegs wie die Hyperaktivität der PI3K, der Funktionsverlust von PTEN und der Zugewinn an AKT-Funktionen sind berüchtigte Wegbereiter von Behandlungsresistenz und Krebsprogression (Glaviano et al., 2023).

Über den PI3K/AKT/mTOR-Signalweg werden extrazelluläre Signale an Zellen weitergeleitet, die in deren Überleben und Wachstum eingreifen. Phosphoryliertes Akt (pAKT) trägt zur Phosphorylierung verschiedener Proteine bei, die in der Plasmamembran, im Zellkern oder im Zytosol lokalisiert an Zellwachstum und Überleben mitwirken. In aggressiveren Formen von Prostatakrebs mit den Gleason-Graden von 8 bis 10 ist die Expression von pAKT hochreguliert, was auf die Inaktivierung von PTEN zurückgeführt wird (Malik et al., 2002).

Die für die Proteinkinasen B (PKB α - γ) kodierenden Gene *AKT(1-3)* stehen unmittelbar mit der AR-Signalachse in Verbindung. Dabei führt die Blockade des AR zur AKT-Aktivierung, und deutet auf eine reziproke Beziehung bei der Regulierung zwischen AKT und AR hin (Carver et al., 2011). Unter den Bedingungen der Androgensuppression erzeugte C4-2AT6 Zellen (eine kastrationsresistente Prostatakrebs Zelllinie mit epithelartiger Morphologie) hatte nach 6 Wochen in vivo und in vitro eine signifikant fortgeschrittene Resistenz gegenüber Docetaxel entwickelt. Bei langfristiger Behandlung mit Androgendeprivation und mit Docetaxel wird bei Patienten mit CRPC die pAKT-Expression bewirkt. Die Heraufregulierung von phosphoryliertem Akt unter Androgenablation und seiner weiteren Aktivierung durch Docetaxel ließen erkennen, dass der AKT-Reaktionsweg bei der Docetaxel-Resistenz eine Rolle spielt (Kosaka et al., 2011).

Die Möglichkeit der Inhibition des PI3K/AKT-Reaktionswegs beim CRPC legt dem die Rolle eines vielversprechenden therapeutischen Ziels nahe. Das auf PI3K wie auch mTOR inhibierend wirkende Dactolisib (NVP-BE2235) wies an humanen Prostatazelllinien in vitro in vivo einen synergistischen Effekt mit zugleich verabreichtem Docetaxel auf (Yasumizu et al., 2014).

Aus weiteren präklinischen Daten geht hervor, dass ein anderer AKT-Inhibitor Capivasertib bei Patienten mit einer PIK3CA- und PTEN-Mutation einen synergistischen Effekt mit Docetaxel aufweist (Sekino & Teishi-

ma, 2020). Dieser selektive AKT-Inhibitor wird aktuell in einer Reihe Phase-III-Studien getestet. Mit ProCAID wurde eine klinische Studie der Phase I bei Prostatakrebs ins Leben gerufen (Crabb et al., 2017).

Bei mCRPC-Patienten wurde mit Capivasertib in der Kombination mit Docetaxel und Prednisolon keine Ausdehnung des progressionsfreien Überlebens erreicht. Dieses negative Ergebnis war vom Aktivierungsstatus des PI3K/AKT/PTEN-Reaktionswegs unabhängig. Indes beim Gesamtüberleben, dem zweiten Endpunkt der Studie, kam es zu einer statistisch signifikanten Verlängerung (Crabb et al., 2021). Zudem war in einer exploratorischen Analyse ersichtlich, dass der OS-Benefit bei einer Untergruppe Patienten erhalten blieb, die zuvor mit gegen den Androgenrezeptor gerichteten Substanzen wie Enzalutamid oder auch Abirateron behandelt worden waren (Abb. A, B) (Crabb et al., 2022).

Die Ergebnisse der ProCAID-Studie, einer weitgehend effektiven Interaktion zwischen Docetaxel und Capivasertib, ließen den Schluss zu, dass der Inhibitor die Antitumor-Effekte von Docetaxel verstärken kann, indem es bei Docetaxel-Persister-Zellen unabhängig vom PTEN-Status DNA-Schäden und Apoptose hervorruft. Die Behandlung von PTEN-Null-Zellen und Wildtyp-Docetaxel-Persisterzellen mit Capivasertib reduzierte die Aktivierung des PI3K/AKT-Reaktionswegs und die Zellzyklusprogression (Eberlein et al., 2024). ◀

Carver BS, Chapinski C, Wongvipat J, et al. 2011. Reciprocal feedback regulation of PI3K and androgen receptor signaling in PTEN-deficient prostate cancer. *Cancer Cell* 19:575–586.

Crabb SJ, Birtle AJ, Martin K, et al. 2017. ProCAID: a phase I clinical trial to combine the AKT inhibitor AZD5363 with docetaxel and prednisolone chemotherapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Invest N Drugs* 35:599–607.

Crabb SJ, Griffiths G, Marwood E, et al. 2021. Pan-AKT inhibitor capivasertib with docetaxel and prednisolone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized, placebo-controlled phase II trial (Pro-CAID). *J Clin Oncol* 39:190–201.

Crabb SJ, Griffiths G, Dunkley D, et al. 2022. Overall survival update for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with capivasertib and docetaxel in the phase 2 ProCAID clinical trial. *Eur Urol* 82:512–515.

Eberlein C, Williamson SC, Hopcroft L, et al. 2024. Capivasertib combines with docetaxel to enhance anti-tumour activity through inhibition of AKT-mediated survival mechanisms in prostate cancer. *Br J Cancer* <https://doi.org/10.1038/s41416-024-02614-w>.

Glaviano A, Foo ASC, Lam HY, et al. 2023. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer. *Mol Cancer* 22: 138.

Kosaka T, Miyajima A, Shirotake S, et al. 2011. Long-term androgen ablation and docetaxel up-regulate phosphorylated Akt in castration resistant prostate cancer. *J Urol* 185:2376–2381.

Malik SN, Brattain M, Ghosh PM, et al. 2002. Immunohistochemical demonstration of phospho-Akt in high Gleason grade prostate cancer. *Clin Cancer Res* 8:1168–1171.

Sekino Y, Teishima J, 2020. Molecular mechanisms of docetaxel resistance in prostate cancer. *Cancer Drug Resist* 3:676–685.

Yasumizu Y, Miyajima A, Kosaka T, et al. 2014. Dual PI3K/mTOR inhibitor NVP-BE2235 sensitizes docetaxel in castration resistant prostate cancer. *J Urol* 191:227–234.

Verfasser: Prof. Dr. Dr. Joachim F. Schindler

Urothelkarzinom

Enfortumab Vedotin+Pembrolizumab eröffnen einem breitem Kreis Patienten mit Urothelkarzinom erhöhte Überlebensperspektiven

• Mit Enfortumab-Vedotin plus Pembrolizumab verdoppelte sich das mediane Überleben auch über alle Subgruppen hinweg.

• Insbesondere bestand die Unabhängigkeit von der Cisplatin-Tauglichkeit, dem PD-L1- Expressionsstatus und dem Vorliegen von Leber- oder viszeralen Metastasen.

In EV-302/KEYNOTE-A39 einer Open-Label-Studie der Phase-3 wurde bei Patienten mit neu diagnostiziertem lokalem fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (lflmUC) die Erstlinienbehandlung mit Enfortumab-Vedotin/Pembrolizumab (EV+P) gegenüber der mit platinbasierter Chemotherapie verglichen. Die Rekrutierung erfolgte ohne Berücksichtigung der Eignung für Cisplatin oder dem PD-L1-Expressionsstatus. Im Gesamtkollektiv war mit EV+P gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie ein signifikanter und klinisch bedeutsamer Benefit bezüglich der primären Endpunkte progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) erzielt worden (beides $p < 0,00001$). Aktuell wurden auf dem ASCO GU die Ergebnisse von vorbestimmten Subgruppenanalysen vorgestellt.

In der Studie wurden zuvor un- behandelte Patienten mit lflmUC 1:1 zu 3-wöchentlichen Zyklen von EV+P oder Gemcitabin mit Cisplatin oder Carboplatin randomisiert. Duale primäre Endpunkte waren das durch das zentrale Review beurteilte progressionsfreie Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS). Aktuell wurde zwischen den Behandlungsarmen das Hazard Ratio (HR) beider Überlebensparameter für Subgruppen nach Stratifizierung für den PD-L1-Status (hoch/niedrig), die Cisplatin-Eignung, für Leber-, viszerale und alleine Lymphknotenmetastasen (jeweils Ja/Nein) beurteilt.

Überlebensergebnisse

Die Studienpopulation umfasste 886 Patienten die für EV, P und Platin geeignet waren.

Im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie war das PFS im gesamten Studienkollektiv mit der Kombination von EV+P von 6,3 auf 12,5 Monate (HR: 0,45, $p < 0,00001$) und das OS von 16,1 auf 31,5 Monate verlängert (HR: 0,47, $p < 0,00001$).

Ein verlängertes PFS und ein verlängertes OS wurden mit EV+P auch in vorgegebenen Subgruppen (Eignung für Cisplatin, PD-L1-Expression, Metastasenort, Lebermetastasen und Nierenfunktion) registriert.

Im Besonderen ergaben die Überlebensdaten einen übereinstimmenden Benefit für EV+P vs. Chemotherapie ungeachtet ob Lebermetastasen, nur Lymphknotenmetastasen oder viszerale Metastasen vorlagen. Im Einzelnen bestand mit EV+P vs. Chemotherapie bei Vorhandensein und bei Nichtvorliegen von Lebermetastasen ein deutlicher PFS-Benefit (HR 0,53 bzw. HR 0,43). Gleiches galt ungeachtet, ob nur Lymphknoten involviert waren (HR 0,40) oder ob viszerale Metastasen beteiligt waren (HR 0,45).

Auch der OS-Benefit war mit EV+P übereinstimmend, gleich ob Lebermetastasen vorlagen oder nicht (HR 0,47 bzw. HR 0,47; **Abb. A, B**). Der OS-Vorteil bestand gleichermaßen bei Begrenzung der Krankheit auf Lymphknoten (HR 0,46;) und bei viszeralen Metastasen (HR 0,47; **Abb. C, D**).

Sicherheit

Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (bbuE) vom Grad 3 ereigneten sich in 55,9% Fällen mit EV+P und in 69,5% Fällen mit einer Chemotherapie. Im EV+P-Arm gehörten dazu makulopapulöser Ausschlag (7,7% der Patienten) und periphere sensorische Neuropathie (3,6%). Vier der bbuE im EV+P-Arm führten zum Tod. Auch im Chemotherapie-Arm gab es vier Todesfälle. *Red. ◀*

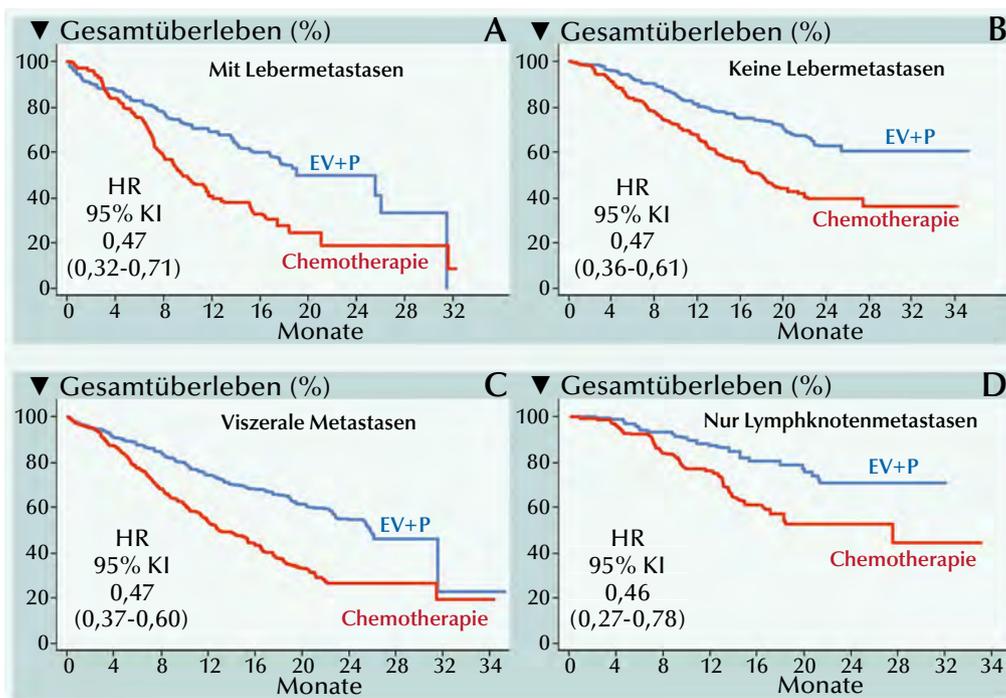


Abb.: Bei Vorliegen (A) oder Abwesenheit (B) von Lebermetastasen, dem Vorliegen (C) viszeraler Metastasen und der Beschränkung auf (D) Lymphknoten-Metastasen resultierte gleichermaßen ein OS-Benefit für Enfortumab Vedotin+Pembrolizumab.

van der Heijden MS, Powles T, Gupta S, et al. 2024. Enfortumab vedotin (EV) in combination with pembrolizumab (P) versus chemotherapy in previously untreated locally advanced metastatic urothelial carcinoma (la/mUC): Subgroup analyses results from EV-302, a phase 3 global study. J Clin Oncol 42, 2024 (suppl 4; abstr LBA530).

Testotop[®] Gel

Das Testosteron Gel von GALEN

Nach 10 Minuten abwaschbar
bei voller Wirksamkeit*



Viel Testosteron

in wenig Gel

zum günstigen Preis.

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

Testotop[®] Gel 62,5 mg/125mg

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

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

GALEN
PHARMA

Muskelinvasives und lokal fortgeschrittenes Urothelkarzinom Adjuvante Therapie: Pembrolizumab versus bloße Überwachung

- Bei Patienten mit Hochrisiko MIUC wurde nach radikaler Operation mit adjuvanten Pembrolizumab gegenüber alleiniger Überwachungsstrategie eine signifikante, klinisch bedeutende Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens erreicht.

- Ein nach dem kombinierten Positivscore positiver PD-L1-Status stand mit einer besseren Prognose im Zusammenhang, ohne jedoch prädiktiv für den Behandlungserfolg zu sein.

- Die Eignung von Patienten für die Behandlung sollte sich nicht nach dem PD-L1-Status richten.

- Pembrolizumab war erträglich ohne neue Sicherheitssignale.

Die Standardbehandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) ist die radikale Zystektomie mit oder ohne einer Cisplatin-basierten neoadjuvanten Chemotherapie. Das sich daraus ergebende hohe Rezidivrisiko begibt adjuvante Maßnahmen. Hierzu wird von der Alliance for Clinical Trials in Oncology die Phase-III-Studie AMBASSADOR (A031501) zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit lokalisiertem MIUC und lokal fortgeschrittenem UC durchgeführt. Aktuell wurde von der Alliance Ambassador Studie zur Abwägung von Pembrolizumab versus bloße Überwachung eine zweite Interimsanalyse auf dem ASCO GU 2024 präsentiert.

Mit der randomisierten Open-label-Studie der Phase 3 (AMBASSADOR/KEYNOTE-123) wird Pembrolizumab versus Überwachung zur adjuvanten Behandlung von Patienten mit lokalisiertem muskelinvasivem Urothelkarzinom und lokal fortgeschrittenem resezierbarem Urothelkarzinom bewertet. Als duale primäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben (OS) und das krankheitsfreie Überleben (DFS) gewählt. Ist einer von ihnen erfüllt, wird die Studie als „positiv“ erachtet. Hauptsächliche sekundäre Endpunkte umfassen das OS und das DFS bei PD-L1-positiven und -negativen Patienten sowie die Sicherheit.

Überlebensegebnisse

Bei der vorgegebenen Interimsanalyse kam es nach der Operation bei

Patienten mit Pembrolizumab versus Überwachung zu einer signifikanten und klinisch bedeutungsvollen Verlängerung des DFS. Nach einem medianen Follow-up von 22,3 Monaten war das DSF bzw. der Tod im bei Patienten in Pembrolizumab-Arm um 31% (Hazard Ratio [HR]=0,69, $p=0,0013$) gegenüber den Patienten im überwachten reduziert. Damit war einer der beiden primären Endpunkte erreicht und die Studie somit positiv. Für Pembrolizumab ergab sich ein DFS von 29,0 Monaten versus 14,0 Monate bei Überwachung. Diese Ergebnisse für das DFS waren nicht vom PD-L1-Expressionsstatus der Patienten abhängig (Abb. A, B).

Das OS, der zweite primäre Endpunkt, hatte zum Zeitpunkt der Interimsanalyse noch keine statistische Signifikanz erreicht und sollte bis zur Reifung der Daten weiterverfolgt werden. Nach einem media-

nen Follow-up von 36,9 Monaten betrug das mediane OS 50,9 Monate mit Pembrolizumab vs. 55,8 Monate bei Überwachung.

Sicherheit

Das Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmte in der aktuellen Studie mit dem anderer veröffentlichter Studien überein. Keine neuen Sicherheitssignale waren erkennbar. Unerwünschte Ereignisse der Grade ≥ 3 ereigneten sich bei 48,4% der Patienten mit Pembrolizumab vs. 31,8% der Patienten unter Überwachung.

Red. ◀

Apolo AB, Ballman kV, Sonpavde G, et al. 2024. AMBASSADOR Alliance A031501: Phase III randomized adjuvant study of pembrolizumab in muscle-invasive and locally advanced urothelial carcinoma versus observation. J Clin Oncol 42 (4_suppl):LBA531.

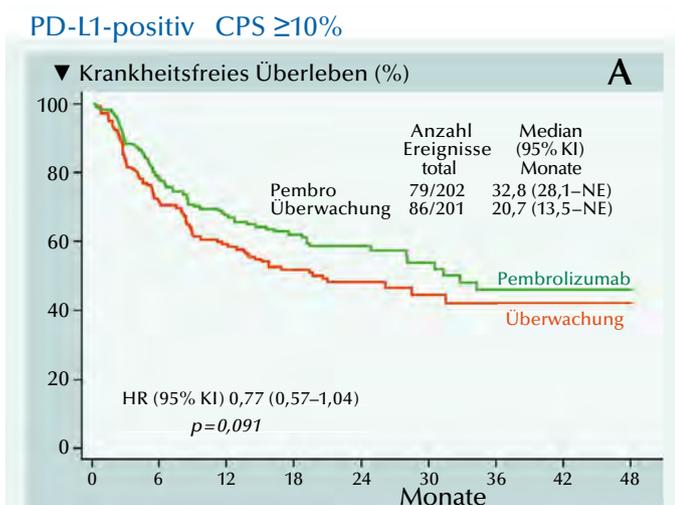


Abb. 1: Kaplan-meier-Schätzung des krankheitsfreien Überlebens mit Pembrolizumab bzw. Überwachung als adjuvante Therapie nach Radikaloperation von PD-L1positiven Patienten.

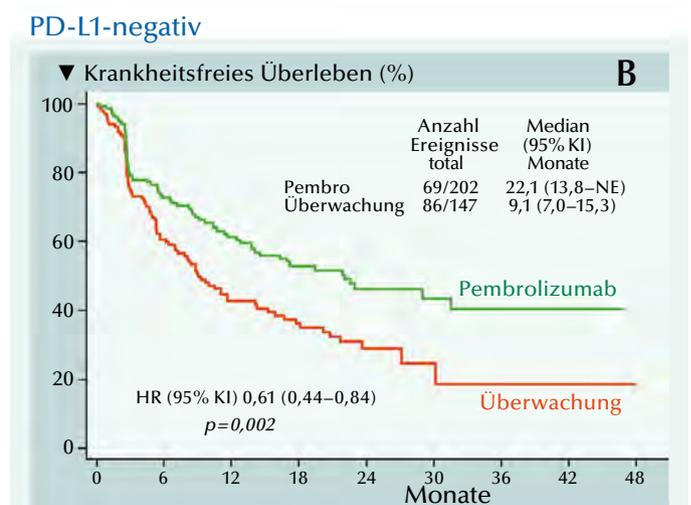


Abb. 2: Kurven des krankheitsfreien Überlebens mit Pembrolizumab bzw. Überwachung als adjuvante Therapie nach Radikaloperation von PD-L1negativen Patienten.

Lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Urothelkarzinom Atezolizumab plus Chemotherapie vs. Placebo plus Chemotherapie bei unbehandelten Patienten: Abschließende Überlebensanalyse

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem/metastasiertem Urothelkarzinom (UC) war in IMvigor130 ein signifikanter Benefit des vom Prüfarzt ermittelten progressionsfreien Überlebens (PFS) mit Erstlinien-Atezolizumab plus platinbasierter Chemotherapie (Gruppe A) versus Placebo plus platinbasierter Chemotherapie (Gruppe C) registriert worden. In der Interimsanalyse war aber keine Verbesserung des Gesamtüberlebens ersichtlich. In dem aktuellen Bericht handelt es sich um die abschließende Gesamtanalyse für Gruppe A versus Gruppe C.

In der globalen, randomisierten, kontrollierten, Phase-3-Studie IMvigor130, waren Patienten mit bislang unbehandeltem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC mit einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance-Status von 0–2 in 221 Krankenhäusern und Onkologiezentren in 35 Ländern mit Atezolizumab plus platinbasierter Chemotherapie (Gruppe A), Atezolizumab-Monotherapie (Gruppe B) oder Placebo plus platinbasierter Chemotherapie (Gruppe C). Sponsoren, Prüfarzte und Patienten waren bezüglich der Zuweisung zu Atezolizumab oder Placebo verblindet (d.h., Gruppe A und Gruppe C).

Abschließende OS-Analyse in der ITT-Population

Zum Zeitpunkt der abschließenden OS-Analyse in der Intention-to-Treat (ITT)-Population, waren 336 (75%) der 451 Patienten in Gruppe A und 310 (78%) von 400 in Gruppe C gestorben. Das mediane OS betrug 16,1 Monate (95% KI 14,2–18,8) in Gruppe A und 13,4 Monate (12,0–15,3) in Gruppe C (stratifiziertes HR 0,85 [95% KI 0,73–1,00]; einseitiges $p=0,023$; **Abb.**). Mit diesem Ergebnis wurde die vorgegebene abschließende Effektivitätsgrenze für statistische Signifikanz nicht überschritten ($p=0,021$). Der in der ITT-Population festgestellte Behandlungseffekt spiegelte sich weitgehend in den Hazard Ratios für OS bei den vorgegebenen Subgruppen wider.

Bewertung des Ansprechens

In der ITT-Population war die Krankheit bei 447 (99%) von 451 Patienten

in der Gruppe A und bei 397 (99%) von 400 Patienten in Gruppe C hatten zu Baseline messbar. Sie konnten daher in Endpunkten des Ansprechens bewertet werden. Beim Daten-Cutoff hatten 215 (48,1%) von 447 Patienten in Gruppe A und 178 (44,8%) von 397 Patienten in Gruppe C ein vom Prüfarzt bestätigtes objektives Ansprechen. Ein Komplettansprechen war bei 63 (14%) von 447 Patienten in Gruppe A und 31 (8%) von 397 Patienten in Gruppe C zu verzeichnen. Bei Patienten mit einem Ansprechen, erreichte die mediane Dauer des Ansprechens 9,1 Monate (95% KI 8,0–10,6) in Gruppe A und 8,2 Monate (6,3–8,6) in Gruppe C.

Bei den für Cisplatin vorbestimmten Patienten der Gruppen A und C ($n=136$ bzw. 135) betrug die bestätigte objektive Ansprechrate 48,5% bzw. 50,4%. Das Ansprechen hielt 13,2 bzw. 8,3 Monate an. Für Carboplatin ($n=311$ bzw. 262) waren es entsprechend 47,9% bzw. 42,0%. Die Dauer des Ansprechens erreichte in beiden Gruppen 8,1 Monate.

Überlebensergebnisse in Subgruppen

Aus einer Reihe nach Ermessen des Prüfarztes festgelegten Subgruppen wurden die Ergebnisse des medianen OS von Gruppe A vs. Gruppe C berichtet:

- Cisplatin, 21,5 bzw. 13,4 Monate;
- Carboplatin, 14,3 bzw. 13,4 Monate;
- Cisplatin mit niedriger PD-L1-Expression (IC0/1), 19,5 bzw. 12,8 Monate;
- Cisplatin mit hoher PD-L1-Expression (IC2/3), 60,2 bzw. 27,9 Monate;
- Carboplatin mit niedriger PD-L1-Expression (IC0/1), 13,9 bzw. 13,4 Monate und
- Carboplatin mit hoher PD-L1-Expression (IC2/3), 16,6 bzw. 14,0 Monate.

Red. ◀

Grande E, Arranz JÁ, De Santis M, et al. 2024. Atezolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor130): final overall survival analysis results from a randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2024; 25: 29–45.

• Der in der IMvigor130-Studie mit der Kombination von Atezolizumab plus platinbasierter Chemotherapie erzielte PFS-Benefit ließ sich nicht in eine signifikante Verbesserung des OS ummünzen.

• Exploratorische und Post-hoc-Ergebnisse ließ sich unabhängig vom PD-L1-Status auf einen Synergismus und unterschiedliche Immunogenizität schließen, wenn Atezolizumab eher mit Cisplatin-basierter als mit Carboplatin-basierter Chemotherapie kombiniert war.

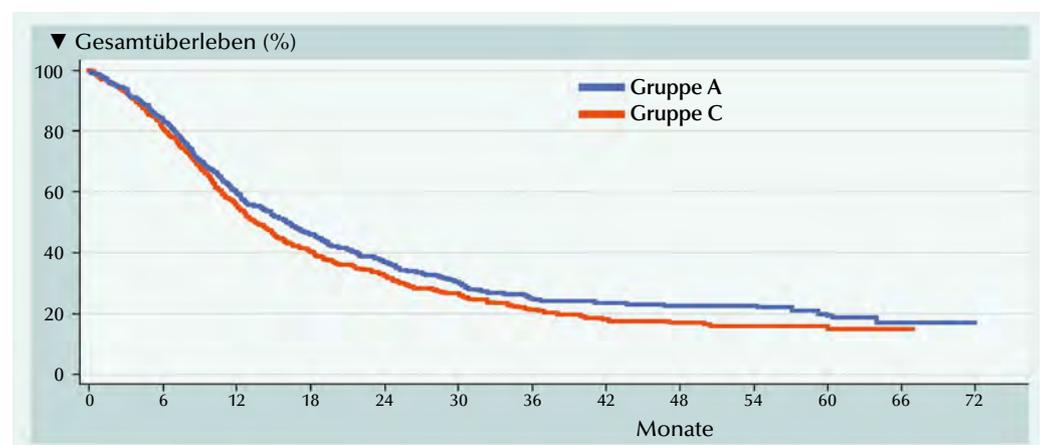


Abb.: Ergebnis der abschließenden gesamten Überlebensanalyse in der Intention-to-Treat-Population.

Fortgeschrittenes Urothelkarzinom Langzeitdaten zu Avelumab als Erstlinien-Erhaltungstherapie

In der Phase-III-Studie JAVELIN Bladder 100, war bei Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom (UC), die nach der Erstlinien (1L)-platinhaltiger Chemotherapie progressionsfrei waren, mit der (1L)-Avelumab-Erhaltungstherapie plus bestmöglicher unterstützender Behandlung (best supportive care; BSC) signifikant verlängerte Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreie Überleben (PFS) versus BSC alleine erzielt worden. Die Ergebnisse führten in verschiedenen Ländern zur Zulassung von Avelumab 1L-Erhaltungstherapie und ihre Einbeziehung als Standardbehandlung in internationale Behandlungsrichtlinien mit Evidenzlevel 1. Der Bericht umfasst aktualisierte Studiendaten mit ≥ 2 Jahren Follow-up bei allen Patienten (19,5 hinzugekommene Monate seit der Primäranalyse).

• Die längerfristigen Ergebnisse der Studie JAVELIN Bladder 100 sind eine weitere Empfehlung von Avelumab zur 1L-Erhaltungstherapie mit Level-I-Evidence als Standardbehandlung für Patienten mit fortgeschrittenem UC, das unter einer 1L-platinhaltigen Chemotherapie nicht progredient geworden ist.

In JAVELIN Bladder 100 waren UC-Patienten ohne Progress nach 1L-platinhaltiger Chemotherapie in einen Behandlungsarm mit Avelumab plus BSC und einen Behandlungsarm mit BSC alleine randomisiert worden. Zum Zeitpunkt des Daten-Cutoff betrug das mediane Follow-up 38,0 bzw. 39,6 Monate. Im Prüfkollektiv waren 67 Patienten (19,5%) ≥ 2 Jahre mit Avelumab behandelt worden.

Patienten-Charakteristika

Insgesamt 700 Patienten wurden 1:1 in einen Avelumab- und einen Kontrollarm randomisiert. Bei 189 von 328 (57,6%) bzw. 169 von 300 (56,3%) Patienten konnte der PD-L1-Status ermittelt werden hatten PD-L1-Tumore. Zum Daten-Cutoff betrug das mediane Follow-up allgemein ≥ 2 Jahre. Die Behandlung hielt bei 43 bzw. 10 Patienten an. Die mediane Dau-

er der Avelumab-Behandlung betrug 5,8 (0,5-49,7) Monate.

Effektivität (Tumoransprechen, OS, PFS)

In der gesamten Studienpopulation war das OS mit Avelumab + BSC versus BSC alleine verlängert (Abb. A). Die OS-Ergebnisse waren auch über alle Subgruppen hinweg zugunsten von Avelumab; inklusive der durch das Chemotherapie-Regime und das beste Ansprechen auf die Chemotherapie festgelegten.

Auch das vom Prüfarzt bestimmte PFS war mit Avelumab gegenüber der Kontrolle verlängert (Abb. B). Das mediane PFS erreichte 5,5 Monate versus 2,1 Monate (95% KI, 1,9 bis 3,0) (HR, 0,54; 2-seitiges $p < 0,0001$); die 2-Jahres-PFS-Raten waren 23,4% bzw. 7,1%.

Die Raten des vom Untersucher ermittelten bestätigten objektiven Ansprechens und der Krankheits-

kontrolle waren mit Avelumab höher als bei den Kontrollen. Unter den Respondern betrug die mediane Ansprechdauer 28,4 Monate im Avelumab-Arm (n=50) und 26,9 Monate im Kontrollarm (n=14). In der gesamten randomisierten Population, war die restriktierte mittlere Ansprechdauer mit Avelumab 2,8 Monate (95% KI, 1,5 bis 4,0) länger als bei den Kontrollen.

Sicherheit

Bei den mit Avelumab behandelten Patienten (n = 344), kamen unerwünschte Ereignisse (uE) jeden Grades bei 338 Patienten vor, inklusive Grad- ≥ 3 -uE in 185 Fällen. Bei Patienten mit ≥ 12 Monaten Avelumab (n=118), traten uE jeden Grades nach ≥ 12 Monaten in 102 Fällen auf, inklusive Grad- ≥ 3 -uE in 56 Fällen. Bei allen mit Avelumab behandelten Patienten betrug der Anteil Patienten mit behandlungsbezogenen uE (bbuE) jeden Grades 78,2% (269); inklusive Grad- ≥ 3 -bbuE bei 67 Patienten. Jeweile bbuE traten nach ≥ 12 Monaten bei 59 von 118 Patienten auf; in 14 Fällen Grad- ≥ 3 -bbuE. Bei 12 Patienten führten bbuE nach ≥ 12 Monaten zum Abbruch der Avelumab-Behandlung und bei einem Patienten zum Tod (nach Prüfarzt infolge immunvermittelter Nephritis). Immunbezogene uE kamen nach ≥ 12 Monaten bei 27 Patienten vor, einschließlich Grad- ≥ 3 -immunbezogene uE bei 5 Patienten.

Red. ◀

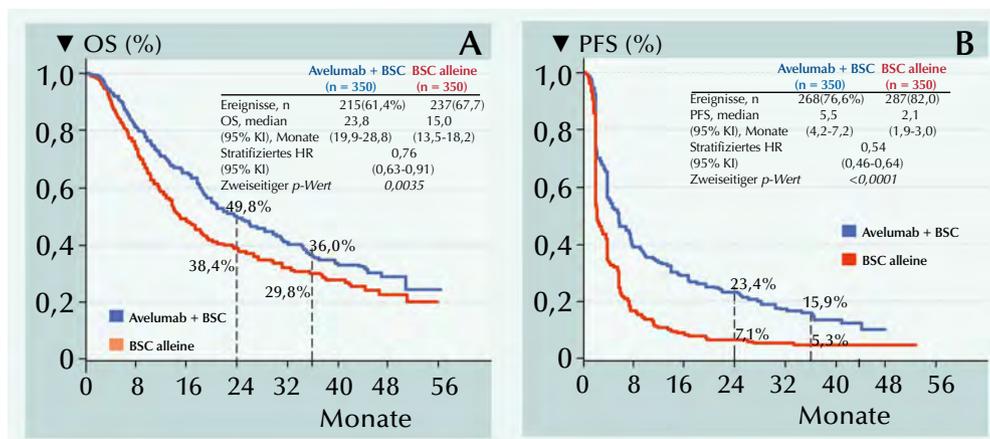


Abb.: Analysen für Effektivität. (A) Kaplan-Meier-Schätzung für das OS in der gesamten Studienpopulation und (B) die Kaplan-Meier-Schätzung des vom Prüfarzt ermittelten PFS in der Gesamtpopulation.

Powles T, Park SH, Caserta C, et al. 2023. Avelumab first-line maintenance for advanced urothelial carcinoma: Results from the JAVELIN Bladder 100 trial after ≥ 2 years of follow-up. J Clin Oncol 41:3486-3492.

Inwieweit lassen sich depressive Syndrome bei hypogonadalen Männern mit Testosteronsubstitution bessern?

Zur Effektivität von Testosteron auf depressive Symptome bei hypogonadalen Männern gibt es bislang eine schmale Datenlage. Bei in die TRAVERSE-Studie zu kardiovaskulärer Sicherheit aufgenommenen Männern sollten Effekte einer Testosteronsubstitutionstherapie (TRT) zur Besserung depressiver Symptome bei hypogonadalen Männern mit und ohne depressive Symptome ermittelt werden.

Die Studie wurde an 316 Studienzentren durchgeführt. Die teilnehmenden Männer im Alter von 45 bis 80 Jahre hatten 2 Nüchternstestosteronspiegel <300 ng/dl, ein oder mehrere hypogonadale Symptome und eine kardiovaskuläre Krankheit (KVK) bzw. ein erhöhtes Risiko für KVK. Es wurden 3 Subgruppen der TRAVERSE-Teilnehmer bewertet: (1) Männer mit eng gefassten, spät eingesetzten, persistierenden depressiven Störungen niedrigen Grades (engl.: low-grade persisting depressive disorder; LG-PDD); (2) alle Männer mit signifikanten depressiven Symptomen vom Score >4 auf dem Gesundheitsfragebogen für Patienten (patient health questionnaire-9; PHQ-9) und (3) alle in TRAVERSE randomisierten Männer. Die Inter-

vention erfolgte mit 1,62% transdermalem Testosteron- oder Placebo-Gel. Zu den interessierenden Ergebnissen zählten die Anteile der Teilnehmer, (1) meeting criteria for LG-PDD oder (2) mit signifikanten depressiven Symptomen; und Veränderung bei depressiven Symptomen, Energie, Schlafqualität und Kognition bei mit Testosteron- vs. Placebo-behandelten Männern in den 3 Subgruppen.

Von den randomisierten Patienten der Stammstudie ($n=5.246$) beteiligten sich 2.643 Männer mit einem PHQ-9-Score >4 (TRT 1.308, P 1.335) und 49 Männer mit LG-PDD (TRT 26, P 23) an der Unterstudie zu TRT vs. Placebo bei depressiven Symptomen.

Persistierende depressive Störungen niedrigen Grades

Das relative Verhältnis einer Remission der LG-PDD unterschied sich nicht signifikant zwischen TRT und Placebo. Die Veränderungen ab Baseline der PHQ-9-, der (Geriatric Depression Scale) GDS-15- und der (Hypogonadism Impact of Symptoms Questionnaire) HIS-Q) Scores waren bei Testosteron-Behandlung allerdings numerisch größer als mit Placebo.

Signifikante depressive Symptome (PHQ-9-Score >4)

Anhand des HIS-Q-Scores der Domäne für Stimmung hatten Männer mit erhebli-

chen depressiven Symptomen durch eine TRT signifikant deutlichere Verbesserungen der depressiven Symptome als mit Placebo (Abb. A). Die TRT stand gegenüber Placebo auch mit weitergehenden Verbesserungen des Scores der Domäne für Energie in Verbindung. Die Veränderungen der Scores für Kognition und Schlaf unterschieden sich dagegen nicht signifikant zwischen der Testosteron- und Placebogruppe.

Bei allen Männern mit einem PHQ-9-Score >4 war die mittlere Veränderung des HIS-Q-Scores für Energie unter TRT positiv mit der mittleren Veränderungen des HIS-Q-Scores für die Stimmungslage assoziiert ($p < 0,0001$). Dagegen war die TRT unter Männern mit milden bis moderaten depressiven Symptomen (PHQ-9-Score 5-14), mit einer stärkeren Verbesserung der depressiven Symptome assoziiert als mit Placebo.

Effekte einer TRT in der Gesamtkohorte

Bei allen in TRAVERSE randomisierten Männern führte die TRT gegenüber Placebo zu einer geringen aber signifikant größeren Verbesserung der Stimmungslage (Abb. B). Ähnliches galt für die Antriebskraft. Dagegen unterschieden sich die Scores für Kognition und Schlaf nicht signifikant zwischen der TRT- und Placebogruppe. Bei allen Männern mit TRT waren Veränderungen des HIS-Q-Scores für Energie positiv mit den mittleren Veränderungen des HIS-Q-Scores für die Stimmung assoziiert ($p < 0,0001$). Red. ◀

- Depressive Symptome kommen bei hypogonadalen Männern mittleren Alters und älter häufig vor, doch persistierende depressive Störungen niedrigen Grades sind eher ungewöhnlich.

- Die Testosteronsubstitutionstherapie ist bei hypogonadalen Männern mit und ohne beträchtliche depressive Symptome mit geringen Verbesserungen der Gemütslage und der Antriebskraft verbunden.

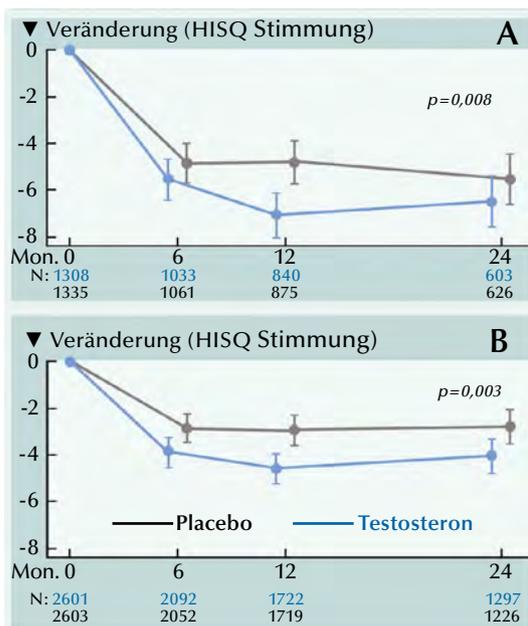


Abb.: Veränderung des Stimmungswerts gegenüber dem Ausgangswert (Hypogonadism Impact of Symptoms Questionnaire [HIS-Q]) bei Teilnehmern mit einem Ausgangswert im Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) >4 (A) und bei allen randomisierten Teilnehmern der TRAVERSE-Studie (B).

Bhasin S, Seidman S, Travison TG, et al. 2024. Depressive syndromes in men with hypogonadism in the TRAVERSE trial: Response to testosterone-replacement therapy. J Clin Endocrinol Metab <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae026>.

Verbessern sich Muskelkraft, physische Funktion und Lebensqualität bei von Einschlusskörpermyositis betroffenen Männern durch Testosteronbehandlung zusammen mit Bewegungstraining?

Die Einschlusskörpermyositis (IBM; Inclusion body myositis) ist die bei älteren Erwachsenen am häufigsten auftretende erworbene Skelettmuskelerkrankung, die sowohl Autoimmunreaktionen als auch Muskeldegeneration umfasst. Bewegungstraining kann die Ergebnisse bei einer IBM verbessern, so dass sich die Frage stellte, ob eine Kombination von Testosteron-Supplementierung und Bewegungstraining die Muskelstärke, die körperliche Funktion und die Lebensqualität bei unter IBM leidenden Männern weiter verbessern kann als Bewegungstraining alleine.

- Eine Ergänzung des Bewegungstrainings durch eine 12-wöchige Testosteron-Supplementierung führte im Vergleich zu alleinigen Mobilitätsübungen zu keiner signifikanten Erhöhung der Muskelkraft oder der Körperfunktionen.
- Andererseits verbesserte sich während der Studienperiode mit der Kombination das emotionale Wohlbefinden.
- Während der 12-monatigen OLE wurde eine relative Stabilisierung der Krankheit beobachtet.
- Es wird eine Studie von längerer Dauer mit einem größeren Patientenkreis als sinnvoll erachtet.

In der Pilotstudie wurde den rekrutierten Patienten Testosteron (Training und Testosteron-Gel) und Placebo (Training und Placebo-Gel) jeweils für 12 Wochen zur Verfügung gestellt. Zwischen den beiden Abschnitten wurde eine zweiwöchige Auswaschzeit eingehalten. Primär kam es auf die Verbesserung der isokinetischen Muskelkraft des Quadriceps an. Unter den sekundären Ergebnissen waren die Ermittlung der isokinetischen Spitzenkraft der Flexion, Gehfähigkeit und die vom Patienten berichteten Ergebnisse sowie weitere vergleichende Tests. Nach beendeter Pilotstudie wurde eine 12-monatige Open-label-Extension (OLE) angeboten bei der nach 6 und 12-Monaten gleichartige Bewertungskriterien Verwendung fanden.

Teilnehmer-Charakteristika

Die Studie wurde mit 14 Teilnehmern im mittleren Alter von 68 (49–81) Jahren durchgeführt. Von den 14 Teilnehmern war die IBM-Diagnose in acht Fällen innerhalb von fünf Jahren vor Studienbeginn und bei den sechs weiteren Teilnehmern vor längerer Zeit diagnostiziert worden. Sieben Teilnehmer hatten klinisch-pathologisch bestimmte IBM und in drei Fällen war die Krankheit klinisch erkannt. Die restlichen vier Teilnehmer hatten klinisch bestätigte Diagnosen anhand klinisch-serologischer Bluttest-Ergebnisse und Neurophysiologie; aber ohne verfügbare Biopsie. Alle Teilnehmer absolvierten sämtliche Zeitpunkte der Studie. Allerdings konnten

nicht alle Ergebnisbestimmungen aufgrund der Schwere der Krankheit, von Progression oder unerwünschten Ereignissen (z.B. behinderten Stürze mit Verletzung den 2-Minuten Gehstest) ausgeführt werden. Nach Abschluss der 26-wöchigen Pilotstudie schloss sich auf Wunsch von 12 Studienteilnehmern eine 12-monatige Open-Label-Extensionsstudie an.

Primärergebnis

Beim Beinstrecken (Quadriceps-Extension) bis zu 30 Grad in Newton-Meter (Nm) (mittlerer Unterschied 4,69 Nm) und bis 60 Grad (2,31 Nm) wurden während des Testosteron-Abschnitts versus Placebo-Abschnitt keine mit der Behandlung im Zusammenhang stehenden Unterschiede festgestellt.

Sekundäre Ergebnisse

Die Behandlung stand mit keinem Unterschied in der mit DEXA ermittelten fettfreien Körpermasse im Zusammenhang (mittlerer Unterschied 0,30 kg). Die übrigen sekundären Ergebnisse ergaben keine behandlungsbezogenen Unterschiede.

Fragebögen für vom Patienten berichtete Ergebnisse

Im RAND-SF-36, dem 36-Punkte Kurzform-Gesundheitsfragebogen (SF-36), bestand zwischen der Testosteron- und der Placebogruppe ein Unterschied in der Domäne für emotionales Wohlbefinden (mittlerer Unterschied 6). Bei Teilnehmern mit einem höheren Score in dieser Domäne wies das auf einen besseren Gesundheitsstatus hin. In

den anderen sieben Domänen des RAND-SF-36 wurden keine Unterschiede festgestellt. Auf der Skala des IBM-FRS Fragebogens der funktionellen Bewertung gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Testosteron- und Placeboarm. Allerdings wurde eine relative Stabilität der Krankheit über die 12 Monate OLE festgestellt. Das steht im Gegensatz zu der durchschnittlichen Abnahme um 3 Punkte, die beim natürlichen Krankheitsverlauf der IBM zu erwarten wäre.

Open-label-Extension

Der Luftmassenmesser (LMM) verbesserte sich während der OLE um 1,76 kg. Beim vierstufigen Balance-Test und dem Berg-Balance-Test ergaben sich über die OLE-Verbesserungen (mittlere Unterschiede 12,36 Sek bzw. 11,84). Die 30 Sek. Wiederholungen vom Sitzen zum Stand verringerten sich während der OLE (mittlerer Unterschied -4 Wiederholungen). Der Score auf der IBM-FRS und die peak torque extension bei 30 and 60 Grad waren über die 12-monatige OLE ohne signifikanten Abfall vergleichbar (mittlerer Unterschied -1 Nm bzw. 0,375 Nm). Allerdings waren einige Teilnehmer nicht in der Lage diesen Test auszuführen, da ihre Kraft im Quadriceps zu schwach war.

Red. ◀

Connor SG, Fairchild TJ, Learmonth YC, et al. 2023. Testosterone treatment combined with exercise to improve muscle strength, physical function and quality of life in men affected by inclusion body myositis: A randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. PLoS ONE 18: e0283394.

Hypogonadismus bei sehr alten multimorbiden Männern steht häufig mit Anämie und Sarkopenie im Zusammenhang

Im geriatrischen Umfeld sind klinische Daten zum Hypogonadismus in Verbindung mit Multimorbidität rar. Hypogonadismus kann an der Entstehung von Osteoporose, Anämie und Sarkopenie beteiligt sein. Insofern stellt Testosteronmangel für geriatrische Patienten eine maßgebliche Beeinträchtigung dar.

Insgesamt 167 in einer geriatrischen Akutstation aufgenommenen Männer im Alter von 65–96 Jahren (Mittelwert 81±7 Jahre) wurden in die Querschnittstudie eingeschlossen. Analysiert wurde der Unterschied zwischen biochemischem und klinisch relevantem Hypogonadismus mit Schwerpunkt auf Sarkopenie, Osteoporose und Anämie. Die aus DEXA abgeleitete Körperzusammensetzung, Knochenmineraldichte, Handgriffstärke, Multimorbidität, Polypharmazie und Laborwerte wurden aus der routinemäßigen elektronischen klinischen Patientenakte ermittelt.

Die Studie ergab eine hohe Prävalenz von Hypogonadismus unter den geriatrischen Männern 62% (n=104, Durchschnittsalter 81 Jahre). Eine signifikante Mehrheit von ihnen (83%, n=86) zeigte einen manifesten Hypogonadismus. Die gesamte Studienkohorte wies Multimorbidität (Ø 8 Krankheiten pro Patient) auf und ging mit Polypharmazie (Ø 11 Medikamente pro Patienten) einher, beides gemeinsame Merkmale geriatrischer Kohorten.

In den Gruppen (hypogonadal vs. eugonadal) unterschieden sich die Griffstärke, mutmaßliche Sarkopenie und die Hämoglobinwerte signifikant. Polypharmazie und Multimorbidität waren vergleichbar. Bei der Hormonanalyse bestand ein signifikanter Unterschied für IGF-I aber nicht für LH und FSH. Subgruppen nach primärem und sekundärem Hypogonadismus wiesen ein Verhältnis von 52% zu 48% auf. Diese unterschieden sich nicht bezüglich BMI, Griffstärke, Skelettmuskel-Massenindex (SMI), Hämoglobinspiegel, der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und dem T-Score für die Knochenmineraldichte.

Ein kompensierter Hypogonadismus (normale T-Spiegel in Kombination mit erhöhtem LH-Spiegel) lag bei 22% aller Patienten vor. Ein extrem hoher T-Mangel (<100 ng/dl) wurde bei 46 (44,2%) Patienten nachgewiesen. Ein manifester Hypogonadismus in Verbindung mit Anämie (71%), Sarkopenie (33%) und/oder einem niedrigen T-Score (46%) lag bei 83% hypogonadalen Patienten vor. Zwischen den Gruppen mit und ohne Hypogonadismus blieben signifikante Unterschiede der Hämoglobinspiegel nach Adjustierung für Alter, BMI, GFR und IGF-1 bestehen. *Red. ◀*

- Unter geriatrischen Patienten ist Hypogonadismus weit verbreitet.
- Wird bei geriatrischen Patienten eine ungeklärte chronische Anämie, Sarkopenie oder Osteoporose diagnostiziert, sollte auch der Testosteronspiegel bestimmt werden.

Schluessel S, Bidlingmaier M, Martini S, et al. 2024. Hypogonadism is frequent in very old men with multimorbidity and is associated with anemia and sarcopenia. *Z Gerontol Geriat* 57:43–49.

Testogel®-Therapie: So individuell wie Ihre Patienten



- Individuell dosierbar¹
- Geringe Gelmenge¹
- Einfache Anwendung¹

JETZT AUCH IM
40,5 MG BEUTEL!



¹ Aktuelle Fachinformation Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g Gel sowie Testogel® 40,5 mg transdermales Gel im Beutel.

Besins Healthcare Germany GmbH, Berlin. Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g Gel / Testogel® 40,5 mg transdermales Gel im Beutel. Wirkstoff: Testosteron. Verschreibungspflichtig. **Zus.:** 1 g Testogel Dosiergel enth. 16,2 mg Testosteron. Eine Betätigung der Dosierpumpe liefert 1,25 g Gel, das 20,25 mg Testosteron enthält. 1 Beutel Testogel 40,5 mg mit 2,5 g Gel enth. 40,5 mg Testosteron (entspr. 16,2 mg/g). Sonst. Bestandt.: Carbomer 980, Isopropylmyristat (Ph. Eur.), Ethanol 96%, Natriumhydroxid, gereinigtes Wasser. **Anw.:** Testosteronersatztherapie bei männlichem Hypogonadismus, wenn der Testosteronmangel klinisch u. labormedizinisch bestätigt wurde. **Gegenanz.** Bekanntes Prostatakarzinom od. Brustkrebs bzw. entsprechender Verdacht; Überempfindlichkeit gg. den Wirkstoff od. einen der sonst. Bestandteile. **Nebenw.:** Testogel Dosiergel: psychische Störungen, Hautreaktionen an der Applikationsstelle, emotionale Symptome (Stimmungsschwank., affektive Störung, Wut, Aggression, Ungeduld, Schlaflosigkeit, abnorme Träume, gesteigerte Libido), Hautreaktionen (Akne, Alopezie, trockene Haut, Hautläsionen, Kontaktdermatitis, veränderte Haarfarbe, Hautausschlag, Überempfindlichkeit an der Applikationsstelle, Juckreiz an der Applikationsstelle), erhöhte PSA-, Hämokrit-, Hämoglobin-Werte, maligne Hypertonie, Hitzewallungen, Venenentzünd., Durchfall, Blähungen, Schmerzen im Mund, Gynäkomastie, Brustwarzenbeschwerden, Hodenschmerzen, häufigere Erektionen, eindrückbares Ödem. Testogel 40,5 mg: Hautreaktionen (Reaktionen an der Anwendungsstelle, Erytheme, Akne, trockene Haut), Stimmungsschwankungen, Schwindel, Parästhesie, Amnesie, Hyperästhesie, Hypertonie, Diarrhoe, Haarausfall, Nesselsucht, Gynäkomastie (kann persistieren), häufig bei Pat., die wg. Hypogonadismus behandelt werden), Mastodynie, Prostatabeschwerden, Kopfschmerzen, Veränderungen von Laborwerten (Polyzythämie, Lipide), Hämokrit-, Erythrozyten-, Hämoglobinanstieg. Nach d. Markteinführung identifizierte bzw. in d. Literatur berichtete Nebenw. nach oraler, parenteraler od. transdermaler Anwend. v. Testosteron: Hämokrit-, Erythrozyten-, Hämoglobinanstieg, Neoplasien in d. Leber, Priapismus, Gelbsucht, abnorme Leberfunktions-tests, Prostatakarzinom (keine schlüssigen Daten), Gewichtszunahme, Elektrolytveränderungen (Retention von Natrium, Chlorid, Kalium, Calcium, anorganischen Phosphaten u. Wasser) bei längerer Behandlung u./od. hoher Dosierung, Nervosität, Depression, Feindseligkeit, Schlafapnoe, Akne, Seborrhoe, Glättenbildung, Muskelkrämpfe, Harnverhalten, Libidoveränderungen, häufigere Erektionen, reversible Unterdrückung od. Verringerung der Spermato-genese u. Verkleinerung der Hoden bei Therapie mit hohen Dosen Testosteron, Prostataanomalien, Wasserretention u. Ödeme (bei langfristiger Therapie od. Therapie mit hohen Dosen Testosteron), Überempfindlichkeitsreaktionen. Aufgrund des Alkoholgehaltes können häufige Anwendungen Hautreizungen u. trockene Haut hervorrufen. **Warnhinw.:** Testogel Dosiergel enthält 0,9 g Alkohol (Ethanol) pro Dosis von 1,25 g Gel. Testogel 40,5 mg enthält 1,81 g Alkohol (Ethanol) pro Beutel mit 2,5 g Gel. Packungsbeilage beachten. **Weit. Hinw. s. Fach- u. Gebrauchsinfo. Stand: 11/2021, Vers. 1.0**

Klarzelliges Nierenzellkarzinom Vergleich des Gesamtüberlebens bei Behandlung mit adjuvantem Pembrolizumab vs. Placebo

- Nach einem medianen Follow-up von ~57 Monaten wurde bei NZK-Patienten mit erhöhtem postoperativem Rezidivrisiko mit adjuvantem Pembrolizumab eine klinisch bedeutende Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber Placebo erzielt.
- Auf Phase-3-Ebene konnte beim NZK zum ersten Mal ein verlängertes Überleben mit einer adjuvanten Therapie nachgewiesen werden.
- Damit empfiehlt sich adjuvantes Pembrolizumab wiederholt als Standardtherapie.

In einer randomisierten, doppelblinden Multicenterstudie der Phase 3 (KEYNOTE-564) war bei Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom (NZK) bei erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie mit adjuvantem Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo ein verbessertes krankheitsfreies Überleben (DFS) nachgewiesen worden. Nach einem medianen Follow-up von ~57 Monaten wurden auf dem ASCO GU 2024 Ergebnisse einer vorgegebenen Interimsanalyse berichtet.

In die Studie waren Patienten mit histologisch bestätigtem klarzelligem NZK mit oder ohne sarkomatoide Komponente aufgenommen wurden. Hierfür waren sie nicht schon systemisch behandelt worden. Nach Nephrektomie und/oder Metastasektomie ≤12 Wochen vor der Randomisierung bestand ein erhöhtes Rezidivrisiko. Ihr ECOG PS betrug 0 oder 1. Die Patienten waren in einen Behandlungsarm mit adjuvantem Pembrolizumab und einen Kontrollarm mit Placebo randomisiert worden. Das vom Prüfarzt bewertete krankheitsfreie Überleben (DFS) war primärer Endpunkt. Hauptsächlich sekundärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Hinzu kam die Beurteilung der Sicherheit.

Überlebensegebnisse

Von insgesamt 994 rekrutierten Patienten waren 496 in den Pembrolizumab-

Arm und 498 in den Placeboarm randomisiert worden. Die mediane Dauer bis zum Daten-Cutoff war auf 57,2 Monate (47,9-74,5) angewachsen. Es resultierte ein signifikant verlängertes OS mit Pembrolizumab vs. Placebo (die Mediane waren nicht erreicht, HR, 0,62, $p=0,0024$, Abb. 1). In die OS-Analyse gingen 55 OS-Ereignisse im Pembrolizumab-Arm und 86 im Placeboarm ein. Die ermittelte OS-Rate nach 48 Monaten betrug 91,2% mit Pembrolizumab und 86,0% mit Placebo.

Ein OS-Benefit ergab sich über alle wesentlichen Subgruppen. Zu diesen gehörten Patienten mit M0-Tumor (HR, 0,63) oder M1 ohne Nachweis einer Krankheit (HR, 0,51), mit kombiniertem Positivscore (CPS) für PD-L1 <1 (HR, 0,65) oder CPS ≥1 (HR, 0,62) und mit / ohne sarkomatoider Komponente (HR, 0,69 bzw. 0,57). Der mit Pembrolizumab vs. Placebo er-

zielte DFS-Benefit (Abb. 2) entsprach dem bei vorherigen Interimsanalysen (HR, 0,72).

Sicherheit

Bei der aktualisierten Analyse traten keine neuen Sicherheitssignale auf. Unerwünschte Ereignisse jeden Grades betrafen 470 Fälle im Behandlungsarm versus 453 Fälle im Kontrollarm. Davon waren 156 bzw. 88 Ereignisse vom Grad 3–5, von denen 103 bzw. 11 zum Therapieabbruch geführt haben. Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse wurden 178 mit Pembrolizumab und 36 mit Placebo registriert; davon 46 bzw. 3 vom Grad 3/4. Keines führte zum Tod. *Red. ◀*

Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. 2024. Overall survival results from the phase 3 KEYNOTE-564 study of adjuvant pembrolizumab versus placebo for the treatment of clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). J Clin Oncol 42 (4_suppl):LBA359.

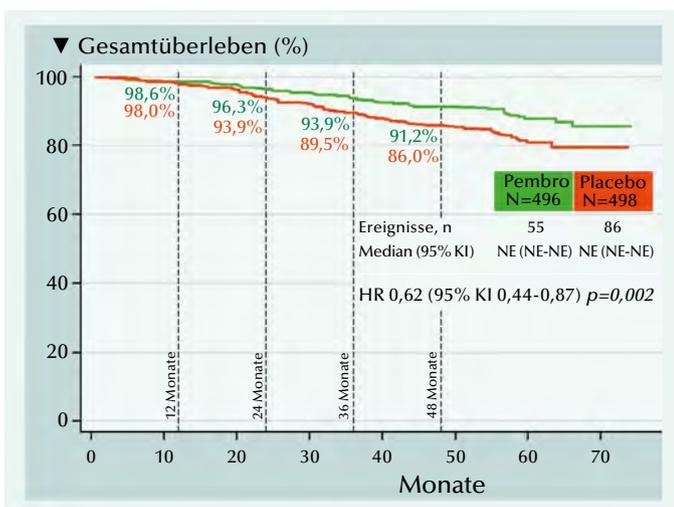


Abb. 1: Gesamtüberleben in der Intention-to-Treat-Population. Die Vorgabe des hauptsächlich sekundären Endpunkts mit 75% für die abschließende Analyse erforderlichen Ereignisse ist damit erfüllt.

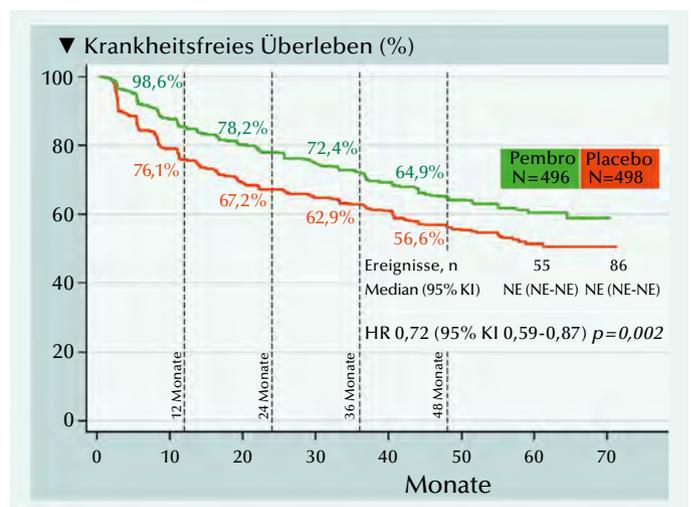


Abb. 2: Krankheitsfreies Überleben in der Intention-to-Treat-Population. Der mit Pembrolizumab versus Placebo erzielte Benefit an krankheitsfreiem Überleben entspricht dem vorausgegangener Interimsanalysen.

Fortgeschrittenes/metastasiertes klarzelliges Nierenzellkarzinom (f/m-kzNZK) Nivolumab subkutan (NIVO SC) vs. intravenös (NIVO IV) bei Patienten mit bereits behandeltem f/m-kzNZK

Mit Nivolumab intravenös ließen sich bei einer Reihe von Tumortypen verbesserte Ergebnisse erzielen. Die sich weiterentwickelnde Behandlungsparadigmen haben einen Bedarf an Verwaltungsoptionen geschaffen, die die Behandlungslast verringern und die Effizienz der Gesundheitssysteme verbessern. Die subkutane Verabreichung von Antikörpern bei verschiedenen Krebsindikationen hat sich als sicher und effektiv erwiesen. CheckMate 67T ist eine Open-label-Multicenterstudie der Phase 3 mit der die Pharmakokinetik und die objektive Ansprechrate (ORR) Nichtinferiorität von Nivolumab subkutan vs. intravenös bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem klarzelligem NZK untersucht wird.

Die aufgenommenen Patienten hatten eine messbare Krankheit, die während oder nach 1–2 vorherigen systemischen Regimen progredient geworden war. Es gab keine vorausgegangene immunonkologische Behandlung. Der Karnofsky Performance-Score betrug ≥ 70 . Die Patienten wurden 1:1 auf zwei Behandlungsarme randomisiert: NIVO-SC 1200 mg + rekombinante humane Hyaluronidase PH20 Q4W und NIVO-IV 3 mg/kg Q2W bis zur Progression, nicht tolerierbarer Toxizität, dem Entzug der Einwilligung, abgeschlossener zweijähriger Behandlung oder dem Tod. Die koprimären Pharmakokinetik (PK)-Endpunkte für den Test der Nichtinferiorität waren die zeitlich gemittelte Serumkonzentration über die ersten 28 Tage (C_{gem28}) und die durch eine PK-Analyse in der Population bestimmte minimale Serumkonzentration beim Steady-State (C_{min}). Die vom verblindeten unabhängigen zentralen Review (BICR) ermittelte objektive Ansprechrate (ORR) war ein hauptsächlich sekundärer Endpunkt zum Test der Nichtinferiorität. Weitere Sekundärziele waren Sicherheit, Effektivität und Immunogenität.

Ergebnisvergleiche

Im NIVO-SC- und NIVO-IV-Arm waren 248 bzw. 247 Teilnehmer. Die Patienten waren mehrheitlich Männer. Das mediane Alter im SC- und IV-Arm betrug 64 bzw. 66 Jahre. Die

durchschnittliche Injektionsdauer von NIVO-SC betrug < 5 Minuten. Die Nichtinferiorität für die koprimären PK und sekundären ORR-Endpunkte wurde erreicht. Im NIVO-SC-Arm kam es bei 8,1% der Patienten zu lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle was 8,1%. Das vom verblindeten unabhängigen zentralen Review (BICR) ermittelte jeweilige progressionsfreie Überleben ist aus der **Abb.** ersichtlich.

Sicherheit

Die Sicherheitsmerkmale zwischen NIVO IV und NIVO SC stimmten überein. Die Rate unerwünschter Ereignisse (uE), behandlungsbezogener uE, schwerwiegender uE und uE, die zum Therapieabbruch führten, war

vergleichbar. Auch behandlungsbezogene uE, die im SC-Arm zum Therapieabbruch führten, sprachen mit denen im IV-Arm überein oder waren geringer. Die Toxizität der Studienmedikation führte im NIVO-SC-Arm in drei Fällen zum Tod. Im NIVO-IV-Arm war es ein Todesfall. Lokale Reaktionen im NIVO-SC-Arm waren geringgradig, im Mittel nur von dreitägiger Dauer und ohne Behandlung vergehend. Anaphylaktische Reaktionen traten in keinem Arm auf.

Red. ◀

George S, Bourlon MT, Chacon MR, et al. 2024. Subcutaneous nivolumab (NIVO SC) vs intravenous nivolumab (NIVO IV) in patients with previously treated advanced or metastatic clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Pharmacokinetics (PK), efficacy, and safety results from CheckMate 67T. J Clin Oncol 42(suppl_4):LBA360.

- Die koprimären Pharmakokinetik-Endpunkte und hauptsächlich sekundären ORR-Endpunkte wurden erfüllt und sprechen für die Verwendung von NIVO SC als eine neue Option zur Verbesserung der Effizienz des Gesundheitswesens.
- Das Sicherheitsprofil von NIVO SC stimmte mit dem von NIVO IV überein.

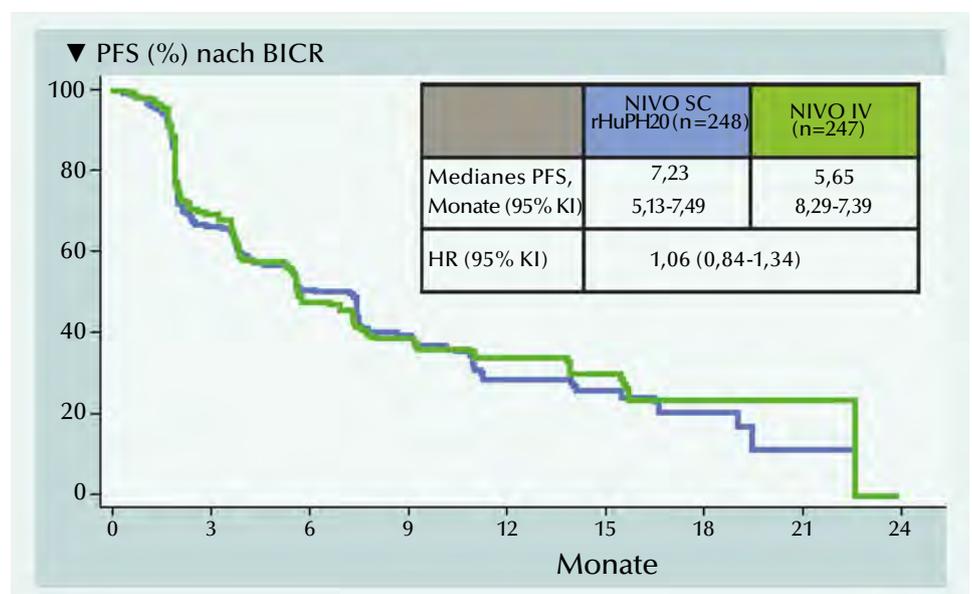


Abb.: Vergleichbares progressionsfreies Überleben mit NIVO SC und NIVO IV; rHuPH20 = rekombinante humane Hyaluronidase PH20.

Nicht-klarzelliges Nierenzellkarzinom Erstlinien-Pembrolizumab plus Lenvatinib bei nicht-klarzelligen NZK: Erweitertes Follow-up der Phase-2-Studie KEYNOTE-B61

Auf der Basis der Ergebnisse der Phase-3-Studie CLEAR war die Kombination Pembrolizumab (Pembro) + Lenvatinib (Lenva) für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen/metastasierten NZK zugelassen. Allerdings stand die spezielle Charakterisierung dieser Kombination für die heterogene Gruppe nicht-klarzelliger NZK noch aus. Vorläufige Ergebnisse aus der Phase-2-Studie KEYNOTE-B61 sprechen auch für die Anwendung von Pembro + Lenva im Erstlinienumfeld spezifisch über das Spektrum nicht-klarzelliger NZK. Aktuell wurden auf dem ASCO GU aktualisierte Daten von KEYNOTE-B61 mit einem medianen Follow-up von 23 Monaten vorgestellt.

- Bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-klarzelligem NZK wurde in der Erstlinie mit Pembro + Lenva eine dauerhafte Antitumoraktivität erreicht.
- Die Sicherheit betreffend erwies sich die Behandlung mit Pembro + Lenva als hinreichend beherrschbar.
- Damit empfiehlt sich Pembro + Lenva als praktikable Option für die Erstlinienbehandlung bei Varianten eines nicht-klarzelliger NZK.

Patienten mit unbehandeltem, fortgeschrittenem nicht-klarzelligem NZK (vom behandeltem Arzt bewertete Histologie) und messbarer Krankheit nach RECIST v1.1 erhielten Pembro für ~2 Jahre + Lenva bis zum Auftreten intolerabler Toxizität, progressiver Krankheit oder dem Rückzug des Patienten von der Studie. Primärer Endpunkt war die Feststellung der objektiven Ansprechrate (ORR) nach RECIST v1.1 durch einen verblindeten unabhängigen zentralen Review (BICR). Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Krankheitskontrollrate (DCR), die Dauer des Ansprechens (DOR) und das progressionsfreie Überleben (PFS) nach BICR per RECIST v1.1 sowie das Gesamtüberleben (OS) und die Sicherheit.

Patienten/Ansprechergebnisse
Insgesamt 158 Patienten im mittleren Alter von 60 (24-87) Jahren erhielten Pembro + Lenva. Häufigste histologische Varianten des

NZK waren papillär (n=93), chromophob (n=29) und unklassifiziert (n=20).

Die objektiven Ansprechergebnisse aller NZK und der nicht-klarzelliger NZK gehen aus der **Tabelle** hervor. Die median DOR betrug 19,5 Monate. Bei 50,6% der Responder hielt das Ansprechen ≥18 Monate an. Bei allen Patienten erreichten das mediane PFS und OS 17,9 Monate bzw. NR. Von 86 Patienten wurde die Behandlung abgebrochen. In 56 Fällen war der Übergang in die Progression Hauptgrund.

Überlebensergebnisse

Im Gesamtkollektiv betragen das mediane PFS und das mediane OS 17,9 Monate bzw. nicht erreicht (ne). Als Raten für 18 Monate PFS und OS ergaben sich 48% bzw. 73%.

Bei Patienten mit papillärer Histologie betragen das mediane PFS und OS 17,5 Monate bzw. ne. Die Raten für 12- und 18-monatiges PFS beliefen sich auf 67,1% bzw. 46,0%. Für OS waren es 82,8% bzw. 71,8%. Für Patienten mit chromophober His-

tologie betragen das mediane PFS und OS 26,2 Monate bzw. ne. Die Raten für 12-monatiges und 24-monatiges PFS waren 56,5% bzw. 51,4%. Als Raten für 12-monatiges und 24-monatiges OS wurden 82,8% bzw. 75,9% ermittelt.

Sicherheit

Behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse (bbuE) kamen bei 151 Patienten (96%) vor; am häufigsten Hypertonie (56%), Diarrhoe (46%), Hypothyreoidismus (41%) und Proteinurie (30%). BbuE der Grade 3-4 kamen in 92 Fällen vor; am häufigsten Hypertonie (25%) sowie Diarrhoe und Proteinurie (jeweils 5%). Aufgrund von bbuE kam es zu keinem Todesfall. Zum Therapieabbruch führende bbuE durch Pembro, Lenva oder beiden kamen bei 15%, 13% bzw. 4% der Patienten vor.

Red. ◀

Voss MH, Gurney H, Atduv V, et al. 2024. First-line pembrolizumab plus lenvatinib for non-clear cell renal carcinomas (nccRCC): Extended follow-up of the phase 2 KEYNOTE-B61 study. J Clin Oncol 42 (4_suppl):2.

Tabelle: Ergebnisse für das Ansprechen nicht-klarzelliger NZK auf Pembro + Lenva

	Gesamt N = 158	Papillär n = 93	Chromophob n = 29	Unklassifiziert n = 20	Translokation n = 6	Andere n = 10
ORR, % (95% KI)	51 (43-59)	54 (48-64)	35 (18-54)	50 (27-73)	67 (22-96)	60 (26-88)
DCR, % (95% KI)	82 (75-88)	85 (76-92)	69 (49-85)	90 (68-99)	83 (36-100)	80 (44-97)
CR, n (5)	13 (8)	10 (11)	0	0	1 (17)	2 (20)
PR, n (5)	67 (42)	40 (43)	10 (35)	10 (50)	3 (50)	4 (40)
SD, n (5)	50 (32)	29 (31)	10 (35)	8 (40)	1 (17)	2 (20)
PD, n (5)	17 (11)	9 (10)	4 (14)	2 (10)	1 (17)	1 (10)

Abb.: Ansprechen auf Pembro + Lenva nach Histologie. ORR = objektive Ansprechrate, DCR = Krankheitskontrollrate, CR = Komplettremission, PR = partielle Remission, SD = stabile Krankheit, PD = progressive Krankheit.

Unbehandeltes fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom Nivolumab plus Cabozantinib vs. Sunitinib: Ergebnisse eines 55-monatigen Follow-up der CheckMate 9ER-Studie

Von der Phase-3-Studie CheckMate 9ER war in der Primäranalyse bei bis dahin unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) mit der Kombination von Nivolumab plus Cabozantinib (Nivo+Cabo) gegenüber Sunitinib (Sun) ein überlegenes progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) sowie eine höhere objektive Ansprechrates (ORR) dokumentiert worden. Diese Benefits mit Nivo+Cabo vs. Sun waren nach 44,0 Monaten medianem Follow-up erhalten geblieben. Aktuell wurden aktualisierte Daten zur Wirksamkeit in der Intent-to-Treat (ITT) Population und in Subgruppen nach der International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC)-Risikobeurteilung sowie die Sicherheit mit ausgedehnter Nachbeobachtung berichtet.

In CheckMate 9ER waren Patienten mit fortgeschrittenem NZK in einen Arm mit Nivolumab 240 mg alle 2 Wochen + Cabozantinib 40 mg QD oder einen Arm mit Sunitinib 50 mg QD (4 Wochen von 6-wöchigen Zyklen) randomisiert worden. Behandelt wurde bis zur Krankheitsprogression oder nicht tolerierbarer Toxizität, mit bis zu 2 Jahren Nivolumab-Behandlung. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) per RECIST v1.1 nach einem verblindeten unabhängigen zentralen Review (BICR). Sekundäre Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben (OS), die objektive Ansprechrates (ORR) per RECIST v1.1 durch das BICR sowie die Sicherheit.

Patienten mit intermediärem/ungünstigem IMDC-Risiko

Im Nivo+Cabo-Arm hatten Patienten mit intermediärem/ungünstigem

IMDC-Risiko, ein medianes PFS von 15,4 Monaten versus 7,1 Monate im S-Arm (HR 0,56, 95% KI 0,45–0,68) (Abb. A). Die Daten für das OS ergaben 43,9 versus 29,3 Monate (HR 0,73, 95% KI 0,58–0,91) (Abb. B). Das objektive Ansprechen betraf 52,6% vs. 23,0%. Darunter erreichten 12,9% vs. 3,5% der Patienten ein Komplettansprechen und 7,6% bzw. 16,8% kamen in die Progression.

Patienten mit günstigem IMDC-Risiko

Unter den Nivo+Cabo-behandelten Patienten mit einer günstigen IMDC-Risikokategorie betrug das mediane PFS 21,4 Monate gegenüber 12,8 Monate mit Sun (HR 0,69, 95% KI 0,48–1,00). Das mediane OS erreichte 52,9 versus 58,9 Monate (HR 1,10, 95% KI 0,69–1,75). Als ORR wurden 66,2% versus 44,4% registriert. Darunter waren 16,2% Patienten des Nivo+Cabo-Arms mit

Komplettansprechen versus 8,3% der Patienten im S-Arm. Zur progressiven Krankheit kam es bei 2,7% bzw. 2,8% der Patienten

Sicherheit

Von jeweils 320 der behandelten Patienten erfuhren unter Nivo+Cabo 97,5% behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (bbuE) jeden Grades. Mit Sun waren es 93,1%. Vom Grad ≥ 3 waren es 67,5% vs. 55,3%. Mit Nivo oder Cabo zum Abbruch der Behandlung führende bbuE jeden Grades betrafen 28,1% der Patienten (10,0% nur Nivo; 10,3% nur Cabo; 6,6% simultan Nivo+Cabo; 1,3% der Reihe nach Nivo und Cabo). Für Sun betrug die Rate 10,9% der Patienten. Red. ◀

Bourlon MT, Escudier B, Burotto M, et al. 2024. Nivolumab plus cabozantinib (N+C) vs sunitinib (S) for previously untreated advanced renal cell carcinoma (aRCC): Results from 55-month follow-up of the CheckMate 9ER trial. J Clin Oncol 42 (4_suppl):Abstract 362.

• Der Vorteil an bedeutender Effektivität mit Nivolumab plus Cabozantinib gegenüber Sunitinib hielt über ein medianes Follow-up von 55,6 Monaten an.

• Sowohl das progressionsfreie Überleben als auch die objektive Ansprechrates waren unabhängig von der IMDC-Risikoeinstufung zugunsten von Nivolumab + Cabozantinib.

• Es kamen keine weiteren Sicherheitsbedenken hinzu.

• Die Ergebnisse sprechen weiterhin für Nivolumab + Cabozantinib als eine Standardbehandlung von bis dahin unbehandeltem fortgeschrittenem NZK.

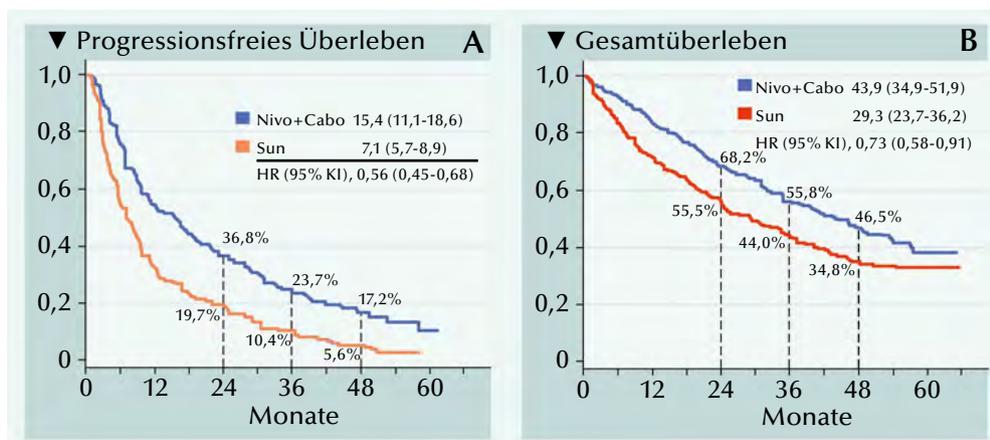


Abb. 1A, B: Überlebensergebnisse bei Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risiko. (A) Progressionsfreies Überleben nach BICR (blinded independent central review). (B) Gesamtüberleben.

Nierenzellkarzinom Post-hoc-Analyse der Vergleichsstudie Lenvatinib+Pembrolizumab versus Sunitinib

In der im Voraus geplanten Post-hoc-Analyse der CLEAR-Studie wurde das Tumorsprechen von Nierenzellkarzinom (NZK)-Patienten nach Metastasen zu Baseline auf die Erstlinienbehandlung mit Lenvatinib + Pembrolizumab (Lenva + Pembro) versus Sunitinib (Sun) ermittelt.

- Lenvatinib plus Pembrolizumab zeigten in allen interessierenden Subgruppen wie Ort der Metastasen zu Baseline, Anzahl der Metastasenorte und der Summe der Durchmesser von Zielläsionen klinisch bedeutsame Effektivität.
- Die Post-hoc-Analyse unterstreicht den frühen, tiefen und dauerhaften Benefit des Tumorsprechens mit Lenva plus Pembro vs. Sun.

Nach einem medianen Follow-up von vier Jahren war in der vorgegebenen finalen Analyse des Gesamtüberlebens (OS) eine fortgesetzte klinisch bedeutsame höhere Effektivität für Lenva plus Pembro versus Sun ermittelt worden. Zum gleichen Zeitpunkt wurde eine exploratorische Post-hoc-Analyse zur Effektivität der Behandlung auf der Grundlage unterschiedlicher Baseline-Metastasen durchgeführt.

Patienten-Charakteristika

Die Verteilung der Patienten über die International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC)-Risikogruppen war in beiden Be-

handlungsarmen ähnlich: Günstig (Lenva+Pembro, 31,0%; Sun 34,7%), intermediär (59,2% bzw. 53,8%) und ungünstig (9,3% bzw. 10,4%).

Als zu Baseline häufigster Metastasenort wurde vom unabhängigen Review für Bildgebung die Lunge ermittelt (Lenva +Pembro: 71,0%; Sun: 63,9%); 22,5% bzw. 24,9% der Patienten hatten Knochenmetastasen. Bei $\geq 65\%$ der Patienten in der gesamten Studienpopulation lagen Metastasen in ≥ 2 Organen vor. In 45% der Fälle betrug die Summe der Zielläsionen zu Baseline ≥ 60 mm.

Überlebensergebnisse

Unabhängig vom Metastasenort (Lunge, Lymphknoten, Knochen, Leber, Hirn), der Anzahl Metasta-

senorte (1 vs. ≥ 2) und der Summe des Durchmessers der Zielläsionen (≥ 60 mm vs. < 60 mm) war die objektive Ansprechrate ORR mit Lenva + Pembro höher als mit Sun. Auch die mediane Dauer des Ansprechens war bei Behandlung mit Lenva + Pembro über alle Subgruppen hinweg länger als mit Sun.

Außerdem ergaben sich deutliche Vorteile für Lenva + Pembro vs. Sun für das progressionsfreie Überleben (PFS) über alle Subgruppen hinweg (Abb.).

Red. ◀

Gruenwald V, McKay RR, Buchler T, et al. 2023. Tumor response by baseline metastases in patients (pts) with renal cell carcinoma (RCC) treated with lenvatinib (L) plus pembrolizumab (P) vs sunitinib (S): Post hoc analysis of the CLEAR trial. Presented at the European Society of Medical Oncology (ESMO) Congress, Madrid, Spain. Abstract 1903P.

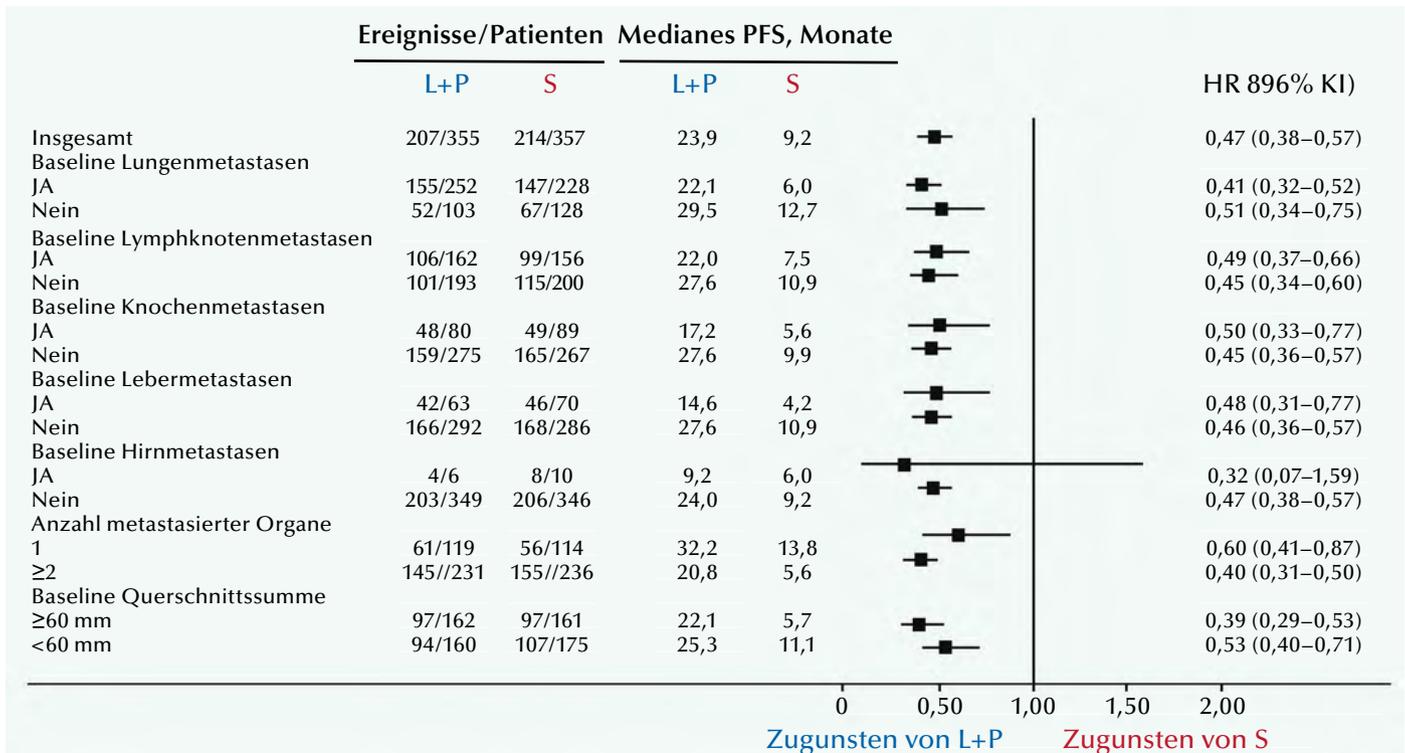


Abb.: Progressionsfreies Überleben nach Subgruppen (unabhängiger Review nach RECIST v1.1) in den Therapie-Armen Lenvatinib plus Pembrolizumab (L+P) und Sunitinib (S).

Urologische Tumoren Therapieoptimierung in kleinen und großen Schritten

Die Behandlung von urologischen Tumoren wurde auch beim diesjährigen ASCO Genitourinary Cancers Symposium (ASCO GU) durch viele Studienergebnisse weitergebracht. Zu den kleinen und großen Schritten der Therapieoptimierung gehören sowohl die Entwicklung und Einführung neuer Medikationen und Wirkmechanismen als auch die Verbesserung und Personalisierung der etablierten Optionen. Mit den beim 20-jährigen Jubiläum des ASCO GU präsentierten Studien wurde auch klar, dass der Fokus der Wissenschaft auf neue Studienziele ausgerichtet ist, die z.B. die Lebensqualität der Patienten und Biomarkeruntersuchungen stärker einbinden.

Optimierung der hormonellen Therapie beim Prostatakarzinom

Die Studie FORMULA 509 wurde durchgeführt, um den Nutzen einer Salvage-Radiatio mit entweder 6 Monaten GnRH-Agonist plus Bicalutamid oder 6 Monaten GnRH-Agonist plus Abirateron/Prednison plus Apalutamid zu vergleichen. Bezüglich der Wirksamkeit zeigte sich ein signifikanter Vorteil der neuen hormonellen Kombinationstherapie mit einer Reduktion des Risikos für Metastasenentwicklung oder Tod um 68% (HR=0,32; 95% CI 0,13-0,84; $p=0,02$). Nach drei Jahren lebten 84,3% versus 66,1% der Patienten mit einem PSA-Wert $>0,5$ ng/ml metastasenfrei. Das Nebenwirkungsprofil zeigte sich als günstiger unter der Therapie mit Bicalutamid, mit den bekannten Sicherheitsprofilen beider Studienmedikationen. Da die Lebensqualität nach Patientenempfinden nicht zwingend mit den Nebenwirkungen kongruent verläuft, wurde sie mit validierten Fragebögen zu Therapiebeginn, Therapieende und ein Jahr nach

Kompletterierung der Therapie erfasst [1]. Insgesamt füllten 325 Patienten die Fragebögen bei Therapiebeginn aus. Das mediane Alter der Patienten betrug 64 Jahre, bei einem Drittel der Patienten lag ein Gleason Score 9 vor und im Median lag der PSA-Wert bei 0,3 ng/ml.

In beiden Studienarmen wurde eine vergleichbare relevante Verschlechterung des hormonellen Funktionsbereichs laut EPIC-26-Fragebogen beobachtet, die sich im Verlauf eines Jahres nach der Therapie größtenteils erholte. Auch bezüglich der sexuellen Funktionalität wurde kein Unterschied zwischen den Studienmedikationen in der Patientenbefragung festgestellt. In beiden Studienarmen kam es zu einer klinisch relevanten Zunahme der Fatigue während der Behandlung und einer Verbesserung nach Beendigung der Therapie. Auch bezüglich der kognitiven Störungen, die mithilfe des SLU Mental Status Exam gemessen wurden, waren die Ergebnisse der beiden Therapiearme nicht verschieden.

Die Autoren schlossen aus den Ergebnissen, dass die intensivere Therapie mit Androgendeprivationstherapie (ADT) plus Anti-Androgenen der nächsten Generation über die Dauer von 6 Monaten eine attraktive Alternative zu einer länger andauernden Therapie mit ADT für Patienten mit ansteigendem PSA-Wert und unvorteilhaften Bedingungen nach Prostatektomie ist.

TKI und Immuntherapie bei refraktären kastrationsresistenten Tumoren

Die Prognose von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), die unter neuen Hormontherapien progredient waren, ist mit einem medianen Gesamtüberlebens (OS) von <2 Jahren schlecht, insbesondere, wenn Visze-

ralmetastasen vorliegen. An Therapieoptionen stehen nach einer neuen Hormontherapien (NHT) die Chemotherapie oder eine weitere Androgenrezeptor-Inhibitor-Therapie zur Verfügung. Da mit dem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) Cabozantinib in der Phase-III-Studie COMET-1 ein Vorteil bezüglich progressionsfreies Überleben (PFS) und OS in der Subgruppe von Patienten mit refraktärem mCRPC und Viszeralmetastasen gesehen wurde, untersuchte die Phase-III-Studie CONTACT-02 nun die Kombination von Cabozantinib plus dem PD-L1-gerichteten Checkpointinhibitor Atezolizumab bei Patienten mit messbaren Weichteilmetastasen (viszeral oder Lymphknoten) außerhalb des Beckenbereichs [2]. Eingeschlossen wurden mCRPC-Patienten mit Progress unter einer vorangegangenen NHT in der hormonsensitiven, metastasierten und/oder kastrationsresistenten Phase. Der vorherige Einsatz von Docetaxel für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte hormonsensitive Karzinom war erlaubt. 507 Patienten wurden in einen Studienarm mit entweder Cabozantinib plus Atezolizumab oder zu einem zweiten NHT (Abirateron/Prednison oder Enzalutamid) randomisiert. Die dualen primären Endpunkte waren das PFS und das OS. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,3 Monaten für das PFS und 12,0 Monaten für das OS wurden erste Ergebnisse beim ASCO GU vorgestellt.

Die Patienten waren median 71 Jahre alt und wiesen zu 81% versus 77% Knochen-, 39% versus 41% Viszeral- und 23% versus 24% Lebermetastasen auf. Ein Lymphknotenbefall wurde bei 75% versus 72% der Patienten festgestellt. Bei der Hälfte der Patienten wurde das metastasierte Prostatakarzinom de novo diagnostiziert. 23% der Patienten hatten im hormonsensitiven Stadium Docetaxel erhalten. Im Median

betrug der PSA-Wert 34,3 bzw. 25,3 ng/ml und bei 59% bzw. 58% der Patienten beider Studienarme lag der Gleason Score bei Diagnosestellung ≥ 8 . Die Dauer der ersten NHT-Behandlung betrug median 12,4 versus 12,0 Monate.

Im Ergebnis wurde mit der Cabozantinib-Atezolizumab-Therapie ein medianes PFS von 6,3 Monaten und mit einem zweiten NHT von 4,2 Monaten erreicht. Das Risiko für einen Progress oder Tod wurde um 35% reduziert (HR=0,65; 95% CI 0,50-0,84; $p=0,0007$) (Abb. 1). In Subgruppenanalysen gab es Hinweise auf einen besonders hohen Nutzen von Cabozantinib plus Atezolizumab bei Patienten mit Lebermetastasen (HR=0,43; 95% CI 0,27-0,68) und mit vorheriger Docetaxelbehandlung (HR=0,57; 95% CI 0,34-0,97). Bezüglich des OS lag der Median bei 16,7 versus 14,6 Monaten. Ein Unterschied zwischen den Überlebenskurven war in dieser Interimsanalyse numerisch zu erkennen, aber die Signifikanzgrenze wurde bisher nicht erreicht (HR=0,79; 95% CI 0,58-1,07; $p=0,13$). Auf die Studienmedikation sprachen 14 versus 4% der Patienten an. Die Krankheitskontrollrate lag bei 73% versus 55%. Die Zeit bis zur Chemotherapie war länger unter Cabozantinib plus Atezolizumab verglichen mit der NHT (HR=0,56; 95% CI 0,39-0,82), der Median wurde in beiden Studienarmen noch nicht erreicht. Eine der Medikationen wur-

de von 13% versus 2% der Patienten aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen, die komplette Therapie von 5% versus 2% der Patienten.

Die beim ASCO GU präsentierten Ergebnisse stützen die Kombination von Cabozantinib plus Atezolizumab als potenzielle neue Therapieoption für mCRPC-Patienten, die unter einer NHT progredient sind, schlossen die Autoren.

Molekulare Unterschiede bei diversen Metastasenlokalisationen

Mittels Daten einer großen amerikanischen, multizentrischen Datenbank wurden molekulare und immunologische Unterschiede mit Bezug zur Metastasenlokalisation bei Prostatakarzinom-Patienten analysiert [3]. Insgesamt konnte auf 6.074 Gewebeprobe zurückgegriffen werden, davon waren 56,2% von Primärtumoren, 14,0% von befallenen Lymphknoten, 12,9% von Knochenmetastasen und 7,7% von Lebermetastasen. Bei 4,0% der Proben handelte es sich um Läsionen an der Blase, bei 2,9% um Lungenmetastasen, bei 1,2% um Läsionen am Peritoneum sowie jeweils bei 0,6% um Nebennieren- und Hirnmetastasen.

Im Vergleich zu den Primärtumoren wiesen Lebermetastasen signifikant häufiger Mutationen von RB1, APC und AR, aber weniger SPOP-Mutationen auf, während bei Lungenme-

tastasen signifikant häufiger SPOP, KRAS, PIK3CA, APC und BAP1-Mutationen als bei den Primärtumoren identifiziert wurden. Die AR-V7-Slice-Variante wurde häufiger bei Metastasengewebe (23,3-62,5%) als im Primärtumor (6,0%) nachgewiesen. Biomarker für die Wirksamkeit von Immuntherapien, wie hohe Tumoralast und hohe Mikrosatelliteninstabilität, traten bei Metastasen und Primärtumoren vergleichbar häufig auf. Die Mikroumgebung der Lebermetastasen war weniger angereichert mit M2-Makrophagen, natürlichen Killerzellen (NK-Zellen), Regulatorische T-Zellen (Treg), B-Zellen und Neutrophilen und die Mikroumgebung von Lungenmetastasen wies weniger häufig NK-Zellen, aber häufiger Treg auf als die Primärtumoren. Bezüglich der RNA-Signaturen konnte bei Lebermetastasen eine geringere Aktivität beim AR- und MAPK-Signalweg sowie bei inflammatorischen T-Zellen und IFN- γ -Signaturen, aber ein höherer neuroendokriner Prostatakarzinom (NEPC)-Score festgestellt werden. Lungenmetastasen zeigten ebenfalls eine geringere Aktivität im AR-Signalscore.

Die Ergebnisse zeigen molekulare und immunologische Unterschiede zwischen Primärtumoren, Metastasen verschiedener Lokalisationen und ihrer Mikroumgebung bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom. Das Verständnis des biologischen Topismus der Läsionen könnte die unterschiedliche Prognose der Patienten entsprechend der Metastasenlokalisationen erklären und möglicherweise die Entwicklung von Medikamenten vereinfachen, so das Fazit der Autoren.

Therapie des Nierenzellkarzinoms unabhängig von Tumorgöße

In der offenen Phase-III-Studie CLEAR wurde der überlegene Therapieerfolg von Lenvatinib plus Pembrolizumab gegenüber Sunitinib bei der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nie-

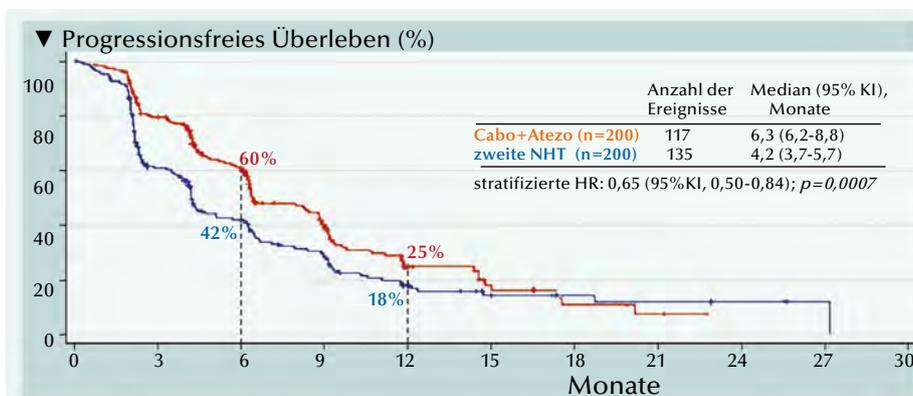


Abb. 1: Progressionsfreies Überleben (PFS) mit Cabozantinib plus Atezolizumab versus neuer Hormontherapie (Abirateron/Prednison oder Enzalutamid) (mod. nach [2]).

renzellkarzinoms gezeigt. Der Median lag bei 23,9 versus 9,2 Monaten für das PFS (HR=0,47; 95% CI 0,38-0,57; $p<0,0001$) und bei 53,7 versus 54,3 Monaten für das OS (HR=0,79; 95% CI 0,63-0,99; $p=0,0424$). Um den Einfluss der Tumorgröße auf die Wirksamkeit von Lenvatinib plus Pembrolizumab zu prüfen, wurden die Patienten in einer explorativen Subgruppenanalyse entsprechend des Tumor-Durchmessers in 4 Gruppen eingeteilt ($\leq 34,72$ mm; $>34,72$ – $\leq 60,06$ mm; $>60,06$ – $\leq 108,56$ mm; $>108,56$ mm) [4]. Das mediane PFS betrug für die 4 Gruppen 27,6, 25,3, 27,7 und 22,1 Monate. Der Median bezüglich des OS war für beide Gruppen mit den kleineren Tumoren noch nicht erreicht und betrug 51,8 bzw. 39,5 Monate für die Gruppen mit den größeren Tumoren (Abb. 2). Nach 36 Monaten lebten zwischen 28,4% und 42,4% der Betroffenen ohne Progress, die 36-Monats-OS-Rate lag zwischen 55,6% und 73,0%. Die Ansprechrate war bei Patienten mit kleineren Tumoren höher als bei Patienten mit größeren Tumoren, die Krankheitskontrollrate war in allen Subgruppen ähnlich. Die Autoren schlossen aus ihren Untersuchungsergebnissen, dass Patienten von der Kombination aus Lenvatinib plus Pembrolizumab unabhängig von der Tumorgröße zu Anfang der Behandlung profitieren können.

Limitierte Aktivität beim Nebennierenrindenzarzinom

Bei dem seltenen endokrinen Karzinom der Nebennierenrinde haben Patienten neben einer schlechten Prognose auch limitierte Behandlungsoptionen. In der akademischen, prospektiven, multizentrischen Phase-II-Basket-Studie CABATEN werden diverse (neuro)endokrine Tumoren, darunter auch das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Nebennierenrindenzarzinom mit der Kombination Cabozantinib plus Atezolizumab behandelt [5]. Der primäre Studienendpunkt war die objektive Ansprechrate, sekundäre Endpunkte das PFS,

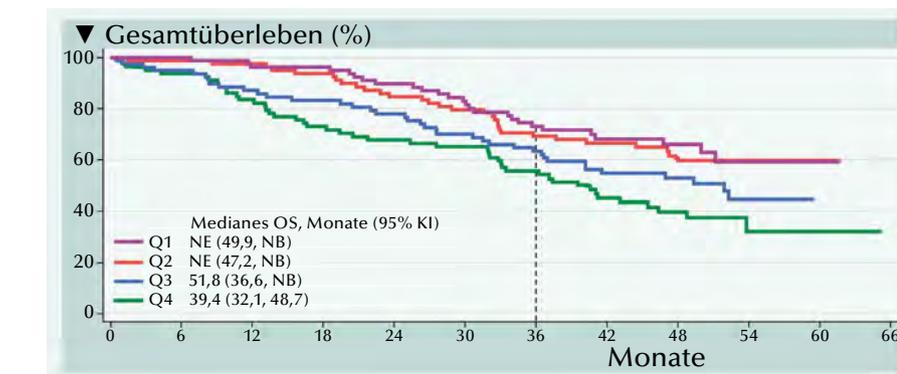


Abb. 2: Gesamtüberleben (OS) mit Levatinib plus Pembrolizumab in Abhängigkeit vom Tumordurchmesser bei Diagnosestellung (mod. nach [4])

OS, Sicherheit und die Dauer des Ansprechens (DOR).

In die Studie konnten 24 Betroffene mit einem medianen Alter von 51 Jahren eingeschlossen werden. Zum Zeitpunkt der Diagnose befanden sich 87,5% der Tumoren im Stadium IV und 54,2% der Patienten hatten bei Studieneinschluss bereits ≥ 2 Therapielinien erhalten. Es sprachen 2 Patienten (8,3%) auf die Therapie an, mit einer DOR von 5,4 bzw. 17,4 Monaten. Die Krankheitskontrollrate betrug 33,3%. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10,7 Monaten betrug das mediane PFS 2,9 Monate (95% CI 2,8-5,7) und das mediane OS 13,5 Monate (95% CI 8,8-nicht erreicht). Die Autoren resümierten, dass die Kombinationstherapie mit Cabozantinib und Atezolizumab eine limitierte Aktivität bei refraktären lokal fortgeschrittenen und metastasierten Nebennierenrindenzarzinomen zeigt. Nichtsdestotrotz gäbe es längerfristig ansprechende Patienten, weswegen prädiktive Faktoren zur Selektion möglicherweise profitierender Betroffener untersucht werden sollten.

DLL3-T-Zell-Engager induziert hohe Ansprechraten

Etwa drei Viertel der neuroendokrinen kastrationsresistenten Prostatakarzinome exprimieren DLL3 (delta-like protein 3), welches als therapeutische Zielstruktur für den

T-Zell-Engager HPN328 dient. In eine Phase-I/II-Studie zur Dosierermittlung wurden 85 Patienten eingeschlossen, von denen 21 urologische neuroendokrine Tumoren aufwiesen. Die Patienten wurden in Dosisoptimierungskohorten mit einer 1-mg-Dosierung behandelt, die dann auf 6 (q1w), 12 oder 24 mg (q1w/q2w) erhöht wurde [6].

Die klinische Aktivität erwies sich als vielversprechend. Ein Ansprechen auf HPN328 zeigten insgesamt 56% aller sowie 58% der urologischen Patienten. HPN328 wurde gut vertragen. Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) trat häufig bei Gabe der ersten Dosis auf, dann aber meistens moderat mit Grad 1 oder 2. Die optimale Dosis der Monotherapie ist weiterhin in der Prüfung und wird durch die Ergebnisse der 12- und 24-mg-Kohorten bestimmt werden. ◀

Bericht: Dr. Ine Schmale

Quelle: ASCO Genitourinary Cancers Symposium (ASCO GU), 25.-27. Januar 2024

Referenzen

- [1] Hoffman KE, et al. ASCO GU 2024, Abstr. #260
- [2] Agarwal N, et al. ASCO GU 2024, Abstr. #18
- [3] Swami U, et al. ASCO GU 2024, Abstr. #21
- [4] Grünwald V, et al. Subgroup analyses of efficacy outcomes by baseline tumor size in the phase 3, open-label, CLEAR trial. ASCO GU 2024, Abstr. #364
- [5] Grande E, et al. ASCO GU 2024, Abstr. #1
- [6] Beltran H, et al. ASCO GU 2024, Abstr. #121

Neue Studiendaten zur Testosterontherapie

Doppelter Nutzen: Testosteron lindert Hypogonadismus- und LUTS-Beschwerden – keine Erhöhung des PCa-Risikos

Hypogonadale LUTS-Patienten können von einer langfristigen Testosterontherapie (TTh) gleich doppelt profitieren: Die TTh verringert die Beschwerden des Hypogonadismus und kann zusätzlich einen positiven Effekt auf bestehende LUTS (Lower Urinary Tract Symptoms)-Beschwerden haben (Reduktion von IPSS und Restharnvolumen sowie LUTS-Medikation). Dies zeigen nun Langzeitdaten aus zwei neuen Registerstudien [1,2]. Zudem ist eine TTh in Bezug auf die Erhöhung des PCa-Risikos unbedenklich [3].

Deutliche Abnahme von LUTS unter Therapie mit Testosteron

LUTS-Beschwerden sind stark mit dem Alter assoziiert [4]. Aufgrund von Sicherheitsbedenken hinsichtlich der Prostata wurden Patienten mit LUTS bisher von klinischen Studien mit Testosteron ausgeschlossen.

Zwei Registerstudien mit jeweils bis zu 12 Jahren Follow-up zeigen, dass sich LUTS bei hypogonadalen Männern unter langfristiger TTh kontinuierlich bessern [1,2]. In einer der Studien mit 321 Patienten sank der IPSS (International Prostate Symptom Score) von $10,1 \pm 5,0$ auf $5,38 \pm 2,17$ im letzten Jahr der Beobachtung; $p < 0,0001$ (Abb. 1). Im Gegensatz zu oft geäußerten Sicherheitsbedenken in Bezug auf die Harnfunktion verringerte sich in der Studie das Restharnvolumen durch

die Langzeit-TTh sogar von $23,8 \pm 16,2$ ml auf $16,7 \pm 6,4$ ml ($p < 0,0001$) [1]. Bei Patienten, die die TTh (im Durchschnitt für 16,9 Monate*) vorübergehend absetzten, stiegen IPSS und Restharnvolumen wieder an und fielen nach Wiederaufnahme der TTh erneut ab (Abb. 1) [1].

In einer weiteren Studie mit 1.176 hypogonadalen Männern, die eine TTh erhielten, wurden Veränderungen nach IPSS-Kategorien beurteilt (LUTS nach IPSS: 0–7=mild; 8–19=mäßig; 20–35=schwer) [2]. In der TTh-Gruppe nahm der LUTS-Schweregrad im Studienverlauf ab; bei den Kontrollen dagegen zu. Beim letzten Besuch gab es in der TTh-Gruppe keinen Patienten mit schweren Symptomen mehr, der Anteil der Patienten mit milden LUTS lag bei 85,9%. Bei den Kontrollen hatten noch 8,1% der Patienten schwere Symptome: nur 35,6% wurden mit milden LUTS eingestuft. Zudem erhielten Patienten in der TTh-Gruppe signifikant seltener α -Blocker und 5 α -Reduktase-Hemmer. Ihr Anteil lag in der TTh-Gruppe für beide Medikamente bei fast null (0,1%), während in der Kontrollgruppe 7,9% der Männer einen α -Blocker bzw. 8,8% der Männer einen 5 α -Reduktase-Hemmer verschrieben bekamen (jeweils $p \leq 0,001$) [2].

TRAVERSE-Studie: Prüfung der Prostatasicherheit

Neue Daten zur Prostatasicherheit lieferte die multizentrische Phase-IV-Studie TRAVERSE. Eingeschlossen waren 5.246 hypogonadale Männer (45–80 Jahre alt), deren Serum-Testosteronwert < 300 ng/dl (10,4 nmol/l) betrug und die mindestens ein Hypogonadismus-Symptom aufwiesen. Zudem mussten kardiovaskuläre Vorerkrankungen bzw. ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko vorliegen. Männer mit einem PSA-Wert

$> 3,0$ ng/ml und einem IPSS > 19 waren ausgeschlossen. Die Patienten wurden 1:1 randomisiert und wendeten täglich entweder ein 1,62%iges Testosteron(T)-Gel (Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g**) oder ein Placebo-Gel an. Den primären Endpunkt zur Prostatasicherheit stellte die Inzidenz von hochgradigen PCa dar [3].

Insgesamt wurden die Daten von 5.204 Männern analysiert. Zu Beginn der Studie lag die mittlere PSA-Konzentration bei 0,92 ng/ml und der mittlere IPSS bei 7,1. Die Behandlungsdauer betrug im Schnitt ca. 22 Monate. Während der mittleren Nachbeobachtungszeit von 33 Monaten war die Inzidenz hochgradiger PCa in beiden Gruppen vergleichbar (5 von 2.596 [0,19%] in der T-Gel-Gruppe vs. 3 von 2.602 [0,12%] in der Placebo-Gruppe; HR: 1,62; 95%-KI 0,39–6,77; $p = 0,51$). Die Inzidenz von PCa jeglichen Grades, akutem Harnverhalt, invasiven chirurgischen Eingriffen, Prostatabiopsien und neu angesetzten Prostatamedikamenten unterschied sich ebenfalls nicht signifikant. Auch die Veränderung des IPSS unterschied sich nicht zwischen den Gruppen; einzig die PSA-Konzentration stieg in der T-Gel-Gruppe bis zum 12. Behandlungsmonat stärker an, in den Monaten danach glichen sich die Werte der beiden Gruppen jedoch wieder an [3].

Fazit

Bei Patienten mit LUTS und Beschwerden, die auf einen Hypogonadismus hindeuten, empfiehlt sich daher immer auch den Testosteronspiegel zu bestimmen – denn hypogonadale Patienten können von einer längerfristigen TTh auch hinsichtlich ihrer LUTS-Beschwerden profitieren. **Red. ◀**

** Markenname des Präparates in den USA: AndroGel® 1.62%

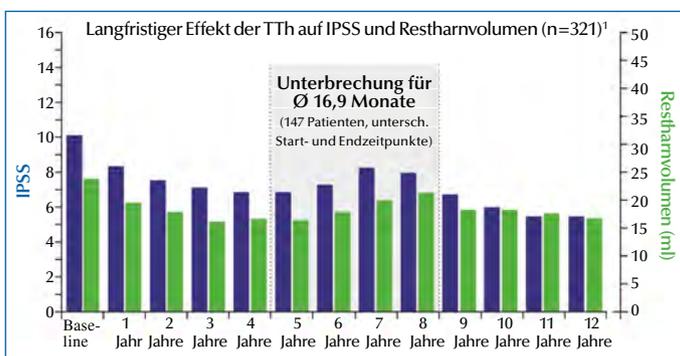


Abb. 1: Langfristiger Effekt einer Testosterontherapie (TTh) auf den IPSS und das Restharnvolumen bei hypogonadalen Männern, nach [1].

* Die Behandlung wurde bei 147 Männern vorübergehend für $16,9 \pm 3,3$ Monate unterbrochen, bei 7 Männern aufgrund einer PCa-Diagnose. Alle Männer nahmen die Behandlung nach der Unterbrechung wieder auf.

[1] Yassin A, et al. 2023. Int Urol Nephrol 55(7):1649–1658.

[2] Yassin A, et al. 2023. The Aging Male 26:1; 2220567.

[3] Bhasin S, et al. 2023. JAMA Netw Open 6(12): e2348692.

[4] Gravas S, et al. 2024. Online unter: <https://uroweb.org/guidelines/management-of-non-neurogenic-male-luts/>. Letzter Zugriff: 01.02.2024.

Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom TITAN-Studie: Gesamtüberleben und Real-World-Daten zu Apalutamid

Apalutamid (Erleada®) ist u.a. in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) in der Therapie des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) zugelassen. In der TITAN-Studie konnte für Apalutamid+ADT eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) erreicht werden.

Extrapolation des medianen Gesamtüberlebens

In einem Update zur TITAN-Studie betrug das extrapolierte mediane OS unter Apalutamid+ADT 6 Jahre (71,5 Monate) und unter ADT 39,5 Monate. Dies entspricht einer OS-Verlängerung um 32 Monate für Apalutamid+ADT. „Hatten die Patienten eine geringe Tumormasse, lag das extrapolierte mOS bei 9,4 Jahren, im Vergleich zu 3,9 Jahren unter ADT“, sagte Prof. Christian Gratzke (Freiburg). Für Patienten mit einer hohen Metastasenlast, deren Prognose ungünstig ist, konnte ein medianes OS von

4,3 Jahren unter Apalutamid+ADT vs. 2,8 Jahre unter ADT allein berechnet werden. „Die Analyse hat für uns Ärzte eine hohe Relevanz und unterstützt uns sowohl bei Therapieentscheidungen als auch in der Beratung unserer Patienten“, fügte der Referent hinzu.

US-Real-World-Studie zum Gesamtüberleben

Beim ASCO-GU wurde eine Real-World-Studie vorgestellt, in der sich die in der TITAN-Studie gezeigte gute Wirksamkeit von Apalutamid auch im Therapiealltag beobachten ließ. „Es ist für uns Ärzte hilfreich, wenn die Wirksamkeit, die in Zulassungsstudien gezeigt wird, auch in retrospektiven Beobachtungsstudien bestätigt wird. Real-World-Daten liefern uns Hinweise, welcher Patient von welcher Substanz profitieren könnte und unterstützen uns damit bei Therapieentscheidungen“, sagte Dr. Eva Hellmis (Duisburg). Im Vergleich zur alleinigen ADT erreichte Apa-

lutamid beim Gesamtüberleben ($p < 0,01$), bei der Zeit bis zur Kastrationsresistenz ($p < 0,001$) und bei der Zeit bis zum Abfall des PSA-Werts unter die Nachweisgrenze ($p < 0,0001$) signifikante Verbesserungen. Alle ARSI verbesserten diese Endpunkte im Vergleich zur alleinigen ADT, doch der Unterschied war nur bei Apalutamid bei allen Endpunkten signifikant.

In Bezug auf die Anwendung von NOAK's und evtl. Interaktionen soll man bei Apalutamid achtsam sein und das mit dem behandelnden Hausarzt abklären, empfiehlt Hellmis. Selten entwickeln sich während der Therapie Juckreiz oder Hautexantheme von geringem Grad, in diesem Fall muss der Patient entscheiden, ob er Apalutamid weiter nehmen will. ◀

Dr. med. Nana Mosler, Leipzig

Quelle: Online-Fachpressekonferenz „Aktuelle Daten vom ASCO-GU 2024: Extrapoliertes Gesamtüberleben der TITAN-Studie sowie Real-World-Daten zum Gesamtüberleben und anderen klinisch relevanten Endpunkten unter Apalutamid in der Therapie des mHSPC“ am 20. März 2024. Veranstalter: Janssen-Cilag GmbH

urologen.info

22. Jahrgang 2024

www.andrologen.info

www.urologen-infoportal.de

Herausgeber:

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

Redaktion:

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

Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:

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

Verlag:

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

IT-Technik:

D. Machein
www.securait.de

Wissenschaftlicher Beirat:

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

Druckauflage: 4 600



Lektorat:

Martin Werner

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten vom 01.01.2023

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

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

Hinweis

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

ISSN: 2196-4874

WENIGER
MÜSSEN
MÜSSEN®

ERSTE WAHL BEI ERSTEN BPS-BESCHWERDEN



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



Evidenzbasiert^{1,2}
und leitliniengestützt³



Keine Wechsel-
wirkungen bekannt



Beeinträchtigt nicht
die Sexualfunktion

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

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

