



Obschon zumeist nur virtuell abgehalten, brachten die urologischen Kongresse 2020 allerlei neue Erkenntnisse.

Onlinekongresse 2020

Neues aus der Urologie von GU-ASCO, ASCO und EAU

Keine Frage, das Kongressjahr 2020 hatten wir uns alle anders vorgestellt. Doch obwohl die Pandemie die Absage nahezu aller Präsenzveranstaltungen zur Folge hatte, ist die urologische Forschung nicht stehengeblieben. Auf verschiedenen digital abgehaltenen Veranstaltungen wurden mitunter wegweisende Daten vorgestellt. Unsere Experten haben diese für Sie zusammengefasst.

Nierenzellkarzinom

Neue Substanzklasse: HIF-2 α -Inhibitor MK-6482

Bereits auf dem europäischen Onkologenkongress (ESMO) und erneut auf dem Genitourinary Cancer Symposium 2020 (ASCO-GU) wurde eine neue Substanzklasse zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) vorgestellt: ein Hemmer des hypoxieinduzierbaren Faktors 2 α (HIF-2 α). In einer Phase-I/II-Studie wurden 55 stark vortherafierte Patienten mit dem neuartigen Medikament MK-6482 (vormals bekannt als PT2977) behandelt. MK-6482 ist ein Inhibitor des HIF-

2 α [3]. Im Median hatten die Patienten bereits drei (1–9) Vortherapien durchlaufen. Nach den Kriterien des International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) gehörten fünf Patienten (9%) der günstigen Prognosegruppe an, 40 (73%) der intermediären und zehn (18%) der schlechten. Es zeigte sich eine Ansprechrate (ORR) von 24%. Eine Erkrankungskontrolle (DCR) konnte bei 80% der Patienten erzielt werden (**Abb. 1**), wobei diese bei 81% der Patienten mindestens sechs Monate anhielt (DOR) und ein medianes progressionsfreies Überleben

(mPFS) von elf Monaten erreicht werden konnte.

Stratifiziert nach der Prognosegruppe zeigte sich ein mPFS von 16,5 Monaten für die günstige IMDC-Gruppe, 11,0 Monate für die mittlere und 6,9 Monate für die schlechte. Die Verträglichkeit war insgesamt mit gut zu bewerten. Die häufigsten Nebenwirkungen (> 30%) unabhängig vom Schweregrad waren Anämie (75%), Fatigue (67%), Dyspnoe (47%), Übelkeit (33%) und Husten (31%). Anämie (26%) und Hypoxie (15%) waren die häufigsten Grad-3-Nebenwirkungen. Medikamentenbedingte Nebenwirkungen von Grad 4/5 wurden nicht beobachtet [1, 2].

Wegen der guten Studienergebnisse wurde bereits im Februar 2020 eine gegen Everolimus randomisierte, internationale Phase-III-Studie gestartet (NCT04195750).

Update Checkpointinhibition

Große Blockbuster, wie sie in den letzten Jahren mit einer gewissen Regelmäßigkeit präsentiert wurden, blieben im ersten Kongresshalbjahr 2020 aus. Stattdessen wurden neue Verlaufsdaten aus bereits publizierten Studien veröffentlicht.

Auf dem ASCO-GU wurde die finale Analyse der Checkmate-025-Studie zu Nivolumab als Monotherapie nach Versagen einer VEGF-gerichteten Therapie vorgestellt. Hierbei zeigte sich auch nach mindestens 64 Monaten Nachbeobachtungszeit ein stabiler Vorteil für Nivolumab gegenüber Everolimus mit einem verbesserten medianen Gesamtüberleben (mOS) von 25,8 Monaten versus 19,7 Monaten (**Abb. 2**). Die ORR lag in der Nivolumab-Gruppe bei 23 %, wobei 28 % dieser Patienten weiterhin in Remission sind [5].

Ebenfalls in San Francisco wurde ein Update zur Checkmate-214-Studie zu Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab in der Erstlinientherapie des metastasierten RCC bei Patienten mit intermediärer und schlechter Prognose nach IMDC-Kriterien präsentiert. Mit einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 42 Monaten zeigte sich ein anhaltender Vorteil für die kombinierte Checkpointinhibition (CPI) gegenüber Sunitinib. Das Gesamtüberleben über 48 Monate lag unter CPI bei 50 % verglichen mit 36 % unter Sunitinib. Ein Therapieansprechen (ORR) wurde bei 42 % der Patienten der CPI-Gruppe nachgewiesen, wobei 65 % dieser Patienten auch nach 48 Monaten noch progressionsfrei waren (68 % nach 24 Monaten). Unter Sunitinib lag die ORR nur bei 26 %. Zudem zeigte sich ein Rückgang der Progressionsfreiheit (PFS) im zeitlichen Verlauf, 55 % nach 24 Monaten, 40 % nach 36 Monaten und 33 % nach 48 Monaten. Eine Komplettremission wurde bei 10 % der Patienten unter CPI erreicht und 84 % dieser Patienten sind weiterhin tumorfrei, unter Sunitinib erreichte nur 1 % eine Voll-

remission [6]. Diese Langzeitdaten der Behandlung mit CPI bestätigen das erhoffte Plateau in den Überlebenskurven. Es zeigt sich, dass durch den Einsatz dieser Therapeutika ein Teil der Patienten die Chance auf eine dauerhaft anhaltende Remission hat.

Auf dem ASCO wurden die Daten der Phase-III-Studie Keynote-436 zur Kombination aus Pembrolizumab und Axitinib randomisiert gegen Sunitinib beim metastasierten RCC in der Erstlinie mit einem Update versehen. Die minimale Nachbeobachtungszeit betrug 23 Monate. Die Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten erwies sich mit 74 % im Kombinationsarm signifikant besser als unter Sunitinib (66 %).

Auch die Ansprechrates (ORR) fiel mit 60 % zugunsten der Kombination aus und hielt im Median für 23,5 Monate an. Unter Sunitinib lag durch ORR nur bei 40 % mit einer medianen Dauer von 15,9 Monaten. Die Rate von Vollremissionen stieg mit dem aktualisierten Datensatz von 5,8 % auf 9 % für Axitinib und Pembrolizumab, in der Sunitinib-Gruppe erreichten das nur 3 % der Patienten [7].

Biomarker

Welche Patienten von einer CPI-Therapie profitieren, kann bisher nur unzureichend vorhergesagt werden. Klinische

Parameter wie der IMDC-Prognosegruppe oder der PD-L1 Status erlauben bereits eine gewisse Stratifizierung.

Auf dem ASCO wurde eine Biomarkeranalyse aus der Checkmate-214-Studie vorgestellt, die unter anderem mittels RNA-Sequenzierung erhoben wurde. Hier zeigte sich, dass Tumoren mit einer stark ausgeprägten Angiogenesesignatur unter Sunitinib ein Ansprechen zeigen, während bei geringer Ausprägung ein Vorteil für Ipilimumab und Nivolumab festzustellen ist. Zudem zeigte sich ein Vorteil im PFS für die CPI bei Tumoren mit inflammatorischer Signatur [8]. Diese Daten bestätigen die 2018 auf dem ESMO veröffentlichten Ergebnisse einer Biomarkeranalyse aus der IMmotion151-Studie zu Atezolizumab und Bevacizumab beim metastasierten klarzelligen RCC [9].

Kombinierte Checkpointinhibition als Salvagetherapie

Auf dem ASCO wurde mit der HCRN-GU-16-260-Studie erneut die klinische relevante Fragestellung aufgegriffen, ob die Nebenwirkungsrate der kombinierten CPI-Therapie durch eine gezielte Eskalation bei Nichtansprechen reduziert werden kann ohne die Wirksamkeit zu schmälern. Die Nebenwirkungen von Grad 3–5 unter der Nivolumab-

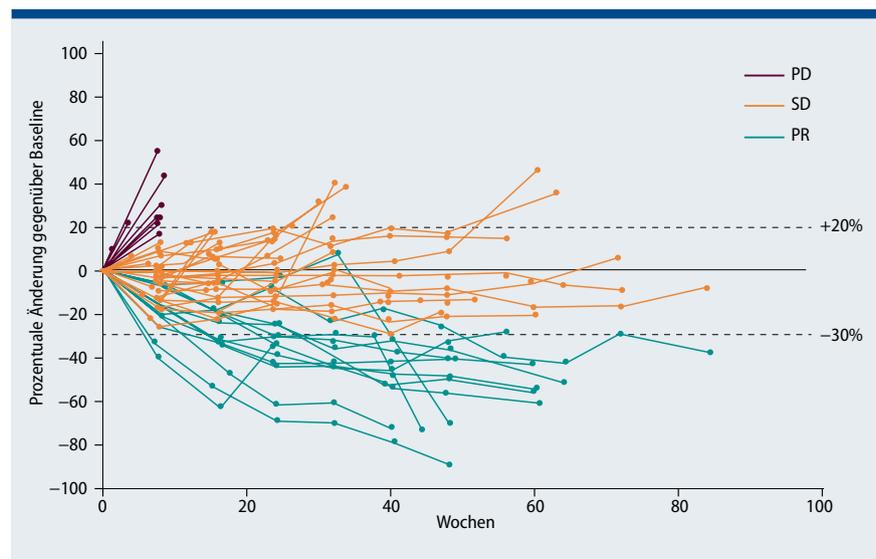


Abb. 1: Veränderung der Tumorlast (Summe der Targetläsionen) unter der Therapie mit MK-6482; nach [3]

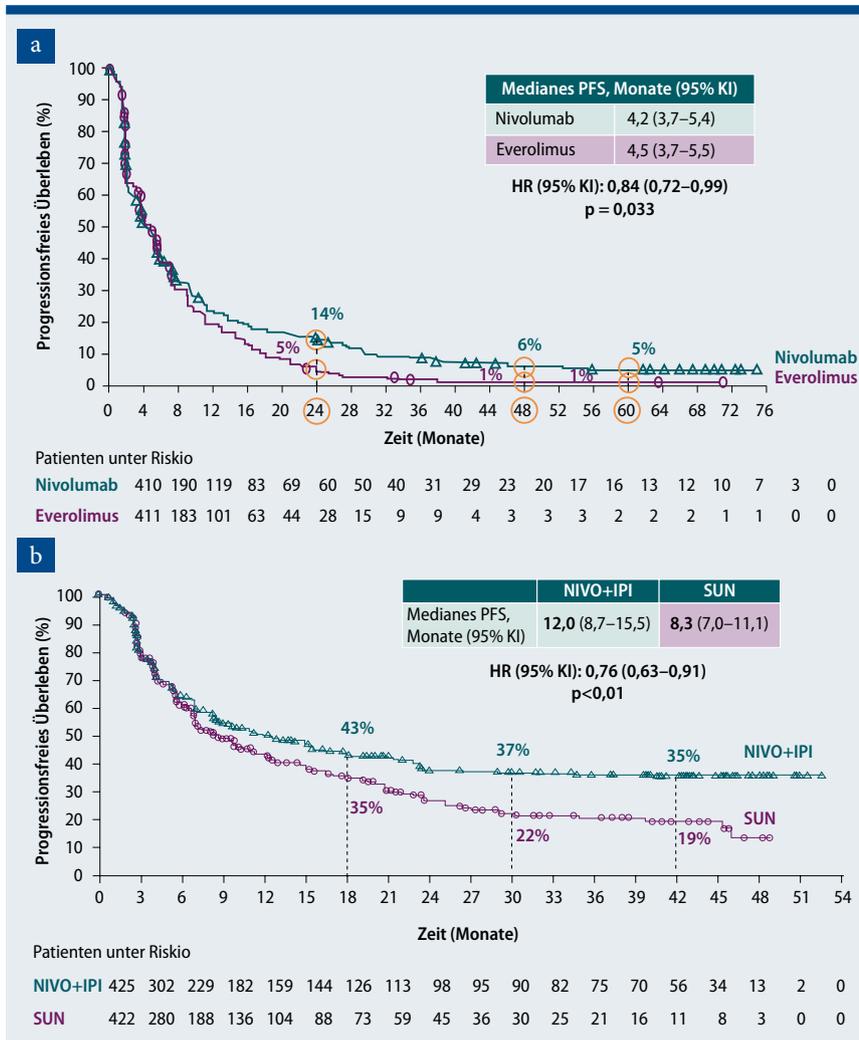


Abb. 2: Update der Studiendaten zum progressionsfreien Überleben; a: Checkmate-025-Studie, Follow-up von 64 Monaten [5]; b: Checkmate-214-Studie, Follow-up von 42 Monaten [6]

Monotherapie betragen 28 % und 33 % in der CPI-Kombination, bei jedoch nur 30 auswertbaren Patienten in dieser Studiengruppe. Die Wirksamkeit erwies sich mit einer ORR von 29,3 % für die Nivolumab-Monotherapie als vergleichsweise gering für ein therapienatives, metastasiertes RCC. Weitere 11 % der Patienten sprachen im Verlauf an, durch die Hinzunahme von Ipilimumab im Falle einer progressiven oder nur stabilen Erkrankung nach 48 Wochen Anbehandlung mit Nivolumab [10]. Diese Daten stehen in Analogie zur 2019 auf dem ESMO präsentierten TITAN RCC Studie [11]. Verglichen mit den sehr guten Ansprechraten der eta-

bierten Kombinationstherapien in der Erstlinie erscheinen diese Salvage-Konzepte als nicht zielführend.

Nicht klarzelliges RCC

Auf dem ASCO wurden die Daten der Phase-III-Studie SAVOIR präsentiert, in der Patienten mit papillärem RCC und nachgewiesener Mutation im cMET-Proto-Onkogen untersucht wurden. Randomisiert wurde in dieser Arbeit Sunitinib gegen den MET-Tyrosinkinase-Inhibitor Savolitinib. Aufgrund der zu geringen Rekrutierung musste die Studie vorzeitig beendet werden. Dennoch zeigte sich im Gesamtüberleben ein deutlicher Trend zugunsten

von Savolitinib mit einer Risikoreduktion von 49 % (p = 0,11), bei gleichzeitig geringerer Rate an Nebenwirkungen (Grad 3–5: 42 % vs. 81 %) [12]. Mit Hinblick auf die geringeren Nebenwirkungen erscheint diese individualisierte Therapie als ein interessantes Konzept, welches jedoch einer weiteren Validierung bedarf.

Operative Urologie

Auf dem europäischen Urologenkongress (EAU) wurden die Daten der IRON-Studie präsentiert, einer internationalen, prospektiven Beobachtungsstudie zur roboterassistierten partiellen Nierenteilresektion. Bei 1.324 Patienten mit histologisch gesichertem RCC zeigte sich nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 25 Monaten eine Rate von 2,5 % an Lokalrezidiven, bei 2,9 % der Patienten traten Metastasen auf. Basierend auf dem Datensatz wurden unabhängige, negative Prognosefaktoren für das postoperative onkologische Ergebnis berechnet. Ein männliches Geschlecht erwies sich als Risikofaktor für ein lokales und systemisches Rezidiv, die Tumorgöße für ein Lokalrezidiv und ein hoher PADUA-Score für ein systemisches Rezidiv. Weiterhin war der R1-Status ein Risikofaktor für das Lokalrezidiv, während ein höheres Grading (G3+ vs. G1–2) das Risiko für lokales und systemisches Rezidiv erhöhte [13]. Die IRON-Studie ist die größte prospektive Erhebung zur operativen Therapie des lokalisierten RCC. Sie ist auch weiterhin aktiv und wird auch die offene Nierentumorexzision beleuchten.

Strahlentherapie beim metastasierten RCC

Auf dem ASCO-GU wurden erste Daten der NIVES-Studie vorgestellt, einer Phase-II-Studie, die Nivolumab mit einer Strahlentherapie beim metastasierten RCC kombiniert. 69 Patienten wurden in die Studie aufgenommen. Sie erhielten zunächst eine Erstgabe von Nivolumab und sieben Tage später eine hypofraktionierte, stereotaktische Bestrahlung einer Metastase in der Lunge (37,7 %), Lymphknoten (15,9 %) oder Knochen (11,6 %) mit dreimal 10 Gy. Im Studienverlauf wurde im Median zwölfmal (1–32) Nivolumab verabreicht.

Hier steht eine Anzeige.



Es zeigten sich eine gute Ansprechrate von 19% mit einer Komplettremission und einem medianen Gesamtüberleben von 22,1 Monaten. Eine Krankheitskontrolle (DCR) konnte in 63,5% der Fälle erreicht werden. Nivolumab-assoziierte Grad-3/4-Nebenwirkungen traten bei 24,6% der Patienten auf, Strahlentherapie-assoziierte gar nicht. 10,1% der Patienten brachen die Therapie aufgrund der Nebenwirkungen ab [14].

Ein ähnliches Konzept wurde bei der RADVAX-RCC-Studie verfolgt. Hierbei wurde bei 29 Patienten Nivolumab (3 mg/kgKG) mit Ipilimumab (1 mg/kgKG) und einer Bestrahlung von ein bis zwei Läsionen (50 Gy in 5 Fraktionen) kombiniert. 44% der Patienten hatten mindestens eine Vortherapie erhalten. Die ORR lag

bei 56%, Nebenwirkungen, die eine Immunsuppression notwendig machten, traten in 40% der Patienten auf [15].

Inwieweit sich die Strahlentherapie als fester Bestandteil einer Kombinationstherapie etablieren kann, bleibt abzuwarten. Die vorgenannten Studien sind klein und die Ansprechraten vergleichbar mit denen der reinen Systemtherapie. Der vermutete abscopale Effekt, also die Reduktion der Gesamtumormasse durch die gezielte Bestrahlung einzelner Metastasen, muss zunächst in größeren Patientenkohorten nachgewiesen werden.

Fazit

Im ersten Kongresshalbjahr 2020 wurden erneut interessante Studien auf

dem Gebiet des RCC vorgestellt. Insbesondere die neue Substanzklasse eines HIF-2 α -Inhibitors ist eine bemerkenswerte Entwicklung, im Rahmen derer wir zukünftige Studienergebnisse mit Spannung erwarten dürfen.

Literatur als Zusatzmaterial unter www.springermedizin.de/uro-news



Dr. med. Marco J. Schnabel
 Caritas Krankenhaus
 St. Josef
 Klinik für Urologie
 Landshuter Straße 65
 93053 Regensburg
 E-Mail: mschnabel@caritasstjosef.de

Harnblasenkarzinom

Bedingt durch die Corona-Pandemie wurden in diesem Jahr alle internationalen Kongresse zum Themengebiet der Uroonkologie auf virtueller Basis abgehalten. Auf dem EAU Virtual Congress wurden in diesem Jahr zahlreiche interessante Abstracts zum nicht muskelinvasiven Harnblasenkarzinom (NMIBC) veröffentlicht.

Levofloxacin bei Patienten unter BCG-Behandlung

In der randomisierten Studie von Nukamura et al. wurde der Effekt von Levofloxacin (LVFX) bei Patienten unter Bacillus-Calmette-Guérin (BCG)-Behandlung untersucht. Hierbei wurden während eines elfjährigen Zeitraums (2008–2019) jeweils 52 und 48 Patienten in die Behandlungsgarme BCG plus LVFX versus BCG allein randomisiert. Das mediane Alter, der Nachsorgezeitraum, der BCG-Stamm sowie die histopathologischen Charakteristika unterschieden sich nicht signifikant zwischen beiden Gruppen. Das rezidivfreie Überleben über fünf Jahre war zwischen beiden Gruppen ebenfalls nicht signifikant. Allerdings war das progressionsfreie ($p = 0,011$) und krebspezifische Überleben ($p = 0,006$) signifikant zugunsten der Kombination BCG und LVFX. Die BCG-Diskontinuitätsrate lag in der Kombination BCG plus LVFX

bei 23% und bei BCG alleine bei 15% ($p = 0,024$). Es gab jedoch einen signifikanten Unterschied zugunsten des Kombinationsarms im Vergleich zur Monotherapie hinsichtlich einer niedrigeren Rate an \geq Grad II Pollakisurie und Fieber unter der Behandlung.

Vor dem Hintergrund der eingeschränkten Empfehlungslage zum Einsatz von Gyrasehemmern in Deutschland bei der Behandlung von Infektionen sollten diese Daten näher in weiteren randomisierten Studien untersucht werden.

BCG-refraktäres NMIBC

Für das NMIBC mit hohem Risiko (HR NMIBC) nach BCG-Versagen gilt die radikale Zystektomie als Therapiestandard und wird auch in der aktuell gültigen S3-Leitlinie als „Soll-Empfehlung“ aufgeführt. Ausgelöst durch die Etablierung der Checkpointinhibition als Standardtherapie im metastasierten Stadium sind jüngst internationale Studien durch international renommierte Onkologen auf den Weg gebracht worden, um eine Änderung der Therapie für die Behandlung des BCG-refraktären NMIBC auf der Basis einer systemischen Anti-PD-(L)1-basierten Therapie zu erwirken. Die Auswertung dieser randomisierten Daten wird vermutlich noch etliche Jahre andauern. Nichtsdestoweniger lohnt

sich ein Blick in die Zwischenauswertungen dieser Studien.

Pembrolizumab als Monotherapeutikum

In der Keynote-057-Studie, in der Pembrolizumab als Monotherapeutikum eingesetzt wird, wird nach den auf dem ASCO-GU-Kongress präsentierten Daten von etwa 40% der Patienten nach drei Monaten eine komplette Ansprechrate erreicht, die nach einem Median von 14 Monaten noch bei 73% der Patienten nachweisbar ist. Von den 103 behandelten Patienten entwickelten 13 eine Nebenwirkung Grad 3–5. Von den drei Todesfällen während der bisherigen Studiendauer war ein Ereignis behandlungsassoziiert. Bleibt somit die Frage, ob in Anbetracht dieser Zahlen und der frühzeitigen FDA-Zulassung von Pembrolizumab zukünftige Forschungsanstrebungen zur intravesikalen Salvage-Instillationstherapie beim BCG-refraktären NMIBC ad acta gelegt werden sollten.

Aus den Daten zur Keynote-057-Studie lässt sich auch vor dem Hintergrund der noch zu erwartenden Rezidivfälle mit hoher Wahrscheinlichkeit annehmen, dass der onkologische Vorteil einer alleinigen Anti-PD-(L)1-basierten Therapie beim BCG-refraktären NMIBC am Ende überschaubar ausfallen wird. Darüber, ob die Addition eines intravesika-

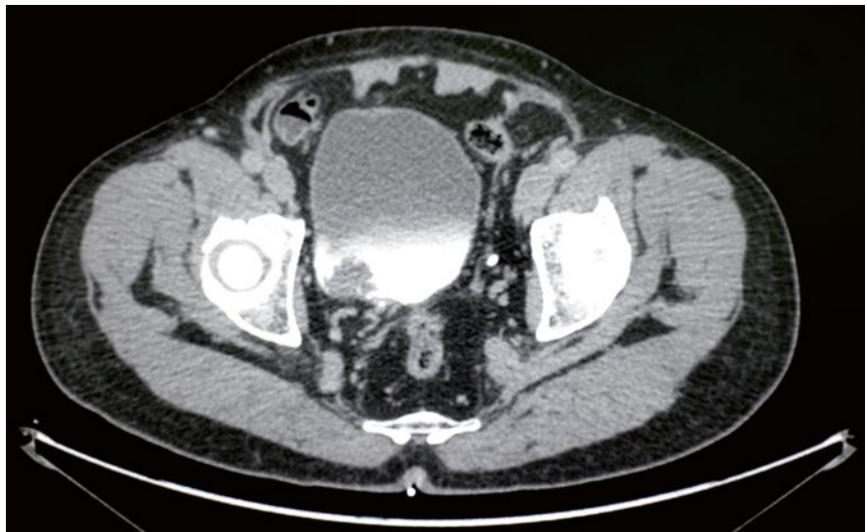
len Agens wie BCG begleitend zur PD-(L)1-Therapie synergistische Effekte auszulösen vermag, kann man aufgrund fehlender vorläufiger klinischer Daten derzeit nur spekulieren.

Intravesikale Salvage-Therapie des BCG-refraktären NMIBC

Neuartige Ansätze zur intravesikalen Salvage-Therapie des BCG-refraktären NMIBC sind jedoch auch in Kürze zu erwarten. Bei Adstiladrin handelt es sich um einen nicht replizierenden adenoviralen Vektor für rekombinantes, antitumoral wirksames Interferon $\alpha 2b$, dessen Aufnahme in die Urothelkarzinomzelle durch das Molekül Syn3 verstärkt wird. Die auf dem ASCO GU präsentierte Auswertung zeigt, dass bei allen „Complete-Respondern“ bereits nach drei Monaten die erhoffte Wirkung eintrat und diese nach zwölf Monaten insbesondere bei Patienten mit Ta-T1-Tumoren noch bei etwa 50 % lag. Im Gesamtkollektiv von 157 Patienten traten keine Grad-3-Nebenwirkungen auf. Diese Ergebnisse sind vor dem Hintergrund des „window of opportunity“ beim BCG-refraktären NMIBC von etwa sechs bis neun Monaten von besonderer Bedeutung, um eine Progression während der Therapie ins muskelinvasive Stadium zu vermeiden. Adstiladrin wurde kürzlich durch die FDA zugelassen. Die Publikation der Ergebnisse aus der laufenden Phase-III-Studie werden hoffentlich Klarheit hinsichtlich des Potenzials dieses neuartigen Wirkmechanismus erbringen.

NIMBUS-Studie

Auf dem ASCO GU wurde dieses Jahr auch das finale Ergebnis der NIMBUS-Studie vorgestellt. Ziel dieser randomisierten, internationalen Studie war es, zu untersuchen, ob es zu stabilen Rezidivraten führt, die Anzahl der BCG-Instillationen bei konstanter Dosis bei Patienten mit HR NMIBC zu reduzieren. Hintergrund der Studie ist, dass darüber diskutiert wird, ob eine reduzierte Anzahl an BCG-Instillationen für einen antitumoralen immunvermittelten Effekt durch BCG ausreichen könnte. Damit ließe sich die Rate an Nebenwirkungen im langfristigen Verlauf reduzieren.



Zum Harnblasenkarzinom wurden 2020 die Daten diverser Studien veröffentlicht.

Insgesamt wurden 824 BCG-naive Patienten in diese Studie aufgenommen, bei der es während der verhältnismäßig langen Studienzeit Rekrutierungsprobleme gab. Im Kontrollarm erhielten die Patienten ihre Induktionsbehandlung wöchentlich für drei Wochen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit jeweils drei Instillationen nach drei, sechs und zwölf Monaten. Die Gruppe der Patienten im reduzierten Arm erhielt eine Induktionbehandlung in den Wochen 1, 2 und 6 und danach jeweils zwei Erhaltungsgaben (Woche 1 und Woche 3) nach drei, sechs und zwölf Monaten. In der ITT-Analyse lag für den primären Endpunkt die Anzahl an Rezidiven in der reduzierten Gruppe bei 27 % und in der Standardgruppe bei 12 %. Die Rekrutierung weiterer Patienten wurde nach dieser Zwischenauswertung gestoppt. Diese Daten belegen, dass das bisher verwendete Standardschema der BCG-Behandlung einen klaren Vorteil für Patienten mit HR NMIBC bietet.

Phase-I-Studie zu EV103 in der Drittliniensituation

EV-103 ist ein antikörperkonjugiertes Chemotherapeutikum (MMAE) gegen das Nectin-4-Protein auf der Oberfläche von Urothelkarzinomzellen. Durch diesen gezielten Wirkmechanismus kann nach Internalisierung in die Tumorzelle die Rate an unerwünschten Nebenwirkungen deutlich reduziert werden und

der antitumorale Effekt gesteigert werden. Eine bereits publizierte Phase-I-Studie zu EV103 in der Drittliniensituation erbrachte überraschend positive Ergebnisse. Auf dem virtuellen ESMO Kongress 2020 wurden nun die Langzeitergebnisse nach einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 22 Monaten vorgestellt. Das Gesamtüberleben in dieser Drittliniensituation nach platinhaltiger und anti-PD-L1-basierter Therapie lag nach zwölf und 18 Monaten bei 50,4 % und 34,2 %. An behandlungsassoziierten Nebenwirkungen von Grad ≥ 3 waren Hautreaktionen (12,8 %), periphere Neuropathien (3,2 %) und Hyperglykämien (5,6 %) zu verzeichnen. Diese sind somit insgesamt als „managebar“ zu bezeichnen.

Enfortumab Vedotin als Erstlinientherapie

Ebenfalls auf dem ASCO GU 2020 wurde eine Studie zur Erstlinientherapie bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten mit Enfortumab Vedotin (EV-103) in Kombination mit Pembrolizumab vorgestellt. Dies wurde bei 45 metastasierten Patienten untersucht. Als wesentliche behandlungsassoziierte Nebenwirkungen (Grad 3 und höher) zeigten sich ein Todesfall aufgrund eines Multiorganversagens, Fatigue bei 11 % und eine periphere Neuropathie bei 4 % der Patienten. Nach einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 11,5 Monaten lag die ORR bei

73 %, wobei die CR-Rate bei 16 % lag. Für Patienten mit den prognostisch sehr ungünstigen Lebermetastasen lag die ORR bei 53 %. Bei PD-L1-positiven Patienten lag die ORR bei 79 %, wobei unter den PD-L1-negativen Patienten immerhin ein Gesamtansprechen bei 63 % festgestellt werden konnte. Die mediane Dauer unter den Ansprechern („duration of response“) war zum Auswertungszeitpunkt der Studie nicht erreicht, wobei das mediane progressionsfreie Überleben für die Gesamtkohorte mit zwölf Monaten verhältnismäßig hoch lag. Diese sehr vielversprechenden Daten legen nahe, dass antikörperkonjugierte Chemotherapeutika ein neuer Meilenstein in der Behandlung des metastasierten Urothelkarzinoms sind: Sofern zukünftige randomisierte Studie diese ersten Ergebnisse bestätigen, sind auf Basis dieser neuartigen Substanzklasse für betroffene Patienten in naher Zukunft bedeutsam verbesserte Überlebenschancen zu erwarten.

Einfluss von Protonenpumpenhemmern

Eine interessante, retrospektive, multizentrische Auswertung aus Spanien von Rafael Morales-Barrera et al. (Poster 500) wurde auf dem ESMO-Kongress vorgestellt. Dabei wurde der mögliche Einfluss von Protonenpumpenhemmern bei 95 Patienten mit metastasierten Urothelkarzinom unter laufender PD-(L)1-Inhibitorthherapie (definiert als

30 Tage vor Therapie bis 30 Tage nach Abschluss der Therapie) untersucht. Es zeigte sich, dass Patienten mit gleichzeitiger PPI-Therapie (n = 50) deutlich schlechtere ORR (23 % vs. 14 %), PFS (10 vs. 4 Monate) und Gesamtüberlebensraten (20 vs. 8 Monaten) hatten. Vor dem Hintergrund, dass PPI bekanntermaßen antiinflammatorische Effekte insbesondere auf Neutrophile und Monozyten ausüben, wäre es daher sinnvoll, den Einfluss von PPI in zukünftigen randomisierten Studien näher zu untersuchen.

„Maintenance-Therapie“ mit Avelumab versus BSC

Eine der wichtigsten Veröffentlichungen aus diesem Jahr war die Studie zur Erhaltungstherapie mit Avelumab versus BSC bei Patienten mit metastasierten Urothelkarzinom, welche nach vier bis sechs Zyklen platinhaltiger Erstlinientherapie keinen Progress zeigten. Es handelt sich hierbei um eine internationale Phase-III-Studie an 700 Patienten mit dem primären Endpunkt des 1-Jahres-Gesamtüberlebens. Dieses lag bei 71,3 % bei Patienten unter Avelumab versus 58,4 % unter BSC (HR: 0,69, 95 %-KI: 0,56–0,86, p < 0,001). Das mediane Gesamtüberleben lag bei 21,4 % versus 14,3 Monaten zugunsten der mit Avelumab behandelten Patienten und war insbesondere bei den PD-(L)1-positiven Patienten besonders ausgeprägt (79,1 vs. 60,1 %, HR: 0,56, 95 %-KI: 0,40–0,79, p < 0,001).

Das progressionsfreie Überleben lag mit 3,7 versus 2,0 Monaten ebenfalls zugunsten der Patienten, die einer Therapie mit Avelumab erhielten. Eine höhere Rate an Nebenwirkungen Grad ≥ 3 war unter dieser Patientengruppe jedoch auch festzustellen (47,4 % vs. 25,2 %). Basierend auf diesen Daten, die kürzlich im New England Journal of Medicine zur Publikation angenommen wurden, ist es wahrscheinlich, dass nach den USA auch in Deutschland in Kürze eine Zulassung von Avelumab bei Patienten mit stabiler Erkrankung, partieller oder kompletter Remission nach platinbasierten Erstlinienbehandlung erteilt werden wird.

Fazit

Zusammengefasst zeigen sich auf den virtuellen Kongressen des Jahres 2020 vielversprechende Studienergebnisse auf der Basis neuartiger Therapiekonzepte sowohl für das lokalisierte als auch für das fortgeschrittene Harnblasenkarzinom, die hoffentlich in einer raschen Umsetzung für die klinische Praxis münden werden.



Prof. Dr. med. Georgios Gakis
 Universitätsklinikum
 Würzburg
 Klinik und Poliklinik für
 Urologie und Kinderurologie
 Oberdürrbacher Straße 6
 97080 Würzburg
 E-Mail: Gakis_G@ukw.de

Prostatakarzinom

Nachstehend finden Sie die Highlights zum fortgeschrittenen Prostatakarzinom (PCA) 2020. Diese freche Aussage werden Sie mir hoffentlich nicht glauben; was sollen denn schon Highlights sein und noch dazu zu einem so komplexen Bereich wie dem PCA? Eben – da werden sich viele finden und wahrscheinlich zu jeder Arbeit drei Meinungen, wenn Sie zwei Experten fragen. Von daher finden Sie nachstehend meine subjektive Auswahl, Beiträge die mir aufgefallen sind und Ansätze, die ich weiter verfolgen werde. Und woher kommt meine Auswahl?

Heuer war alles ein wenig anders – hier muss das C-Wort nicht ausgeschrieben werden – und die Quelle der Neuerungen waren gegen Jahresende nicht wie üblich die großen Kongresse, die quasi „üblichen Verdächtigen“, sondern auch Publikationen. Aber auch wenn 2020 einiges anders war und ist, nimmt das PCA auf Kongressen wie in Pubmed viel Raum ein. Mal zum Vorstellen: 2020 finden Sie in Pubmed bisher rund 9.000 Publikationen zum PCA und etwa 4.000 beziehungsweise 3.000 zum Nierenzell- und Harnblasenkarzinom. Das macht das PCA nicht wichtiger, das

ist klar, aber das Gros der Uroonkologie spielt sich dort ab. Zurecht oder zu Unrecht – ich möchte Ihnen zeigen, was sich für mich getan hat und dabei auf das Wesentliche, auf das praktisch Relevante eingehen und das an ein paar konkreten und in der Praxis wichtigen Fragen festmachen.

Hat die neoadjuvante Therapie einen Wert?

Beim Harnblasenkarzinom ist die neoadjuvante Chemotherapie fast schon selbstverständlich geworden. Warum denn nicht beim PCA? Das reagiert etwas simplifiziert auf eine Androgen-deprivationstherapie (ADT) doch viel

Hier steht eine Anzeige.



besser als ein Urothelkarzinom auf eine Chemotherapie. Aber so einfach ist das nicht. Und hier gibt es Neues: Rana R. McKay et al. zeigten auf dem ASCO eine randomisierte Studie, in der Patienten mit einem Hochrisiko-PCA (mind. Gleason 7b, PSA-Wert mind. 20 ng/ml, cT3 im MRT) in einer Gruppe mit Leuprorelin und Abirateron/Prednison (APL) und einer mit mit Leuprorelin, Abirateron/Prednison und Apalutamid (APAL) randomisiert wurden [1]. Nach sechs Monaten war eine radikale Prostatektomie vorgesehen. Etwa 70 % der Patienten der rund 120 Patienten hatten ein Karzinom Gleason 8–10. Die Therapie war recht gut verträglich (11 % der Patienten berichteten von unerwünschten Wirkungen Grad 3) und führte nach etwa vier Monaten zu einem PSA-Nadir an der Nachweisgrenze (median < 0,01 vs. 0,02 ng/mL; 4,2 vs. 4,6 Monate in APAL bzw. APL).

Vorneweg: Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen APL und APAL. Bei rund 20 % der Patienten fand sich nach radikaler Prostatektomie ein komplettes Ansprechen definiert als Residualtumore unter 5 mm, bei einem Drittel ein Stadium ypT2 und bei rund 10 % eine R1-Situation. Also: eigentlich ein vernünftiges Ansprechen – immerhin ein Fünftel der Patienten ohne Resttumor. Aber: Vom vergleichbaren Effekt mit und ohne Ergänzung von Apalutamid zu Abirateron/Prednison und Leuprorelin bleiben Fragen: Was hätte man denn ohne

eine neoadjuvante ADT gefunden? Und was bedeutet das? Die Autoren werden die Patienten weiter observieren, Fortsetzung folgt. Aber dazu werden sie die Patienten wiederum in eine Beobachtungsgruppe und eine mit APAL für zwölf Monate randomisieren.

Ganz schön viel ADT, werden Sie sagen. Konkret so wird das wohl kein breites Konzept werden. Aber der Ansatz ist interessant – wenn man die Patienten identifizieren kann, die zu dem Fünftel mit komplettem Ansprechen gehören.

Dazu passt eine Arbeit vom ASCO GU 2020: Fatima Karzai et al. stellten dort eine einarmige Studie vor, die Patienten sechs Monate vor radikaler Prostatektomie mit einer ADT und Enzalutamid behandelte; den Autoren ging es dabei vor allem um den Wert einer MRT vor und nach neoadjuvanter Therapie [2]. Von 39 Patienten zeigten nur drei kein adäquates Ansprechen – und bei diesen Patienten fanden sich Mutationen von TP53 und RB1; zwei respektive ein Patient hatten einen Gleason-Grad 9 respektive 10. Hier wird man also eine molekulare Charakterisierung implementieren müssen.

Aber vielleicht ist eine ADT zu wenig? James A. Eastham et al. haben in J Clin Oncol im Juli eine randomisierte Studie publiziert, bei der etwa 800 Patienten vor radikale Prostatektomie eine oder keine neoadjuvante Therapie mit sechs Zyklen Docetaxel nach dem 3-Wochen-Schema und GnRH-Analoga bekamen [3]. Nach medianen sechs Jahren war der primäre Endpunkt des 3-Jahres-Überleben ohne biochemisches Rezidiv nicht erreicht.

Aber: Etwa die Hälfte der Patienten in beiden Armen wurden bestrahlt, bevor ein als biochemisches Rezidiv gewerteten PSA-Niveau von 0,2 ng/ml erreicht war. Wenn man jede Folgetherapie als Event betrachtet, war das nach neoadjuvanter Therapie seltener (HR: 0,61; 95 %-KI: 0,48–0,78) und auch später (4,53 Jahre; 95 %-KI: 3,34–5,75 vs. 1,81 Jahre; 95 %-KI: 1,23–2,64). Und auch Metastasen gab es seltener (HR: 0,70; 95 %-KI: 0,51–0,95). Das ist also noch nicht ganz überzeugend, da Docetaxel auch ein wenig toxisch sein kann, aber ein sehr interessanter Ansatz. Mehr Daten werden kommen.

Die Rolle von Fallzahlen bei der Lokalthherapie

Immer wieder kommen Fragen nach der jährlichen Fallzahl auf. Und klar, man kann sich schon vorstellen, dass eine regelmäßige Erfahrung bei komplexeren Operationen gut ist. Schlägt sich das in der Evidenz nieder?

Ja, irgendwie schon. Leilei Xia et al. haben in der US-amerikanischen National Cancer Database die Ergebnisqualität der robotisch assistierten Radikalen Prostatektomie mit der Fallzahl korreliert [4]. Dabei wurden Zentren mit 114–218 Fällen jährlich als High- und darüber als Very-High-Volume-Zentren definiert. Alleine das ist schon interessant. Man denkt ja immer, in den Vereinigten Staaten sind Very-High-Volume-Zentren richtig groß. Nun ja; da kennen Sie und ich einige Häuser in Deutschland, die in diese Kategorie fallen – und nicht nur im Norden und Nordwesten der Republik. In Very-High-Volume-Zentren finden sich bei High-Risk-Karzinomen gegenüber High-Volume-Zentren tatsächlich weniger positive Absetzungsänder und mehr Lymphknoten (HR: 0,64; 95 %-KI: 0,60–0,67; HR: 3,23, 95 %-KI: 3,05–3,42).

Mittlerweile gibt es auch Hinweise, dass bei einer Radiatio die Fallzahl eine Rolle spielt. Sarmad Sadeghi et al. analysierten die National Cancer Database nach Zahl der Behandlungen und Ergebnissen [5]. Auf dem ASCO-GU berichteten sie in Zentren mit jährlichen Behandlungszahlen unter der 50. Perzentile ein geringeres medianes Gesamtüberleben als oberhalb der zehnten (medianes OS: 136,8 Monate [134,9, 142,2+] vs. 139,7 [137,7, 141,8+]; aHR: 1,06 [1,03–1,09], p < 0,001). Die genauen Behandlungszahlen sind nicht veröffentlicht – aber analog zur Operation spielt die Routine auch bei der Bestrahlung eine Rolle.

Adjuvante oder frühe Salvage-Radiatio?

Auf dem EAU stellten Felix Preisser et al. ihre Ergebnisse einer retrospektiven Studie vor, die bei etwa 5.750 Patienten den Einfluss einer adjuvanten versus einer Salvage-Radiatio unterhalb eines PSA-Werts von 0,5 ng/ml [6]. Sie fanden



© Nerthuz / Getty Images / iStock

Ob zur neoadjuvanten Therapie bis zur Rolle der Fallzahlen – zum PCA wurden 2020 wichtige Ergebnisse publiziert.

einen relevanten Unterschied der metastasenfrenen, nicht aber der karzino-spezifischen Überlebensraten nach zehn Jahren (75,4 vs. 89,7%, $p < 0,001$; 96,1 vs. 96,1%, $p = 0,7$). In der multivariablen Analyse nach Adjustierung von Gleason-Grad, PSA, Tumorstadium, Resektions- und Lymphknotenstatus war der Bestrahlungsansatz nicht unabhängig prädiktiv (je $p = 0,1$).

Demgegenüber präsentierten Annika Herlemann et al. auf dem EAU ihre retrospektive Analyse von etwa 4.000 Patienten nach adjuvanter versus Salvage-Radiatio, die sie je nach Tumorstadium pT2/pT3a oder pT3b/pT4 und je nach Resektionsstatus positiv/negativ in vier Gruppen einteilten [7]. Nach sieben Jahren zeigte sich ein besseres karzino-spezifisches Überleben (100 % vs. 98 %, log-rank $p = 0,05$). Bei der Subgruppe mit Tumorstadien pT2/pT3a und positivem Absetzungsrand war der Vorteil am deutlichsten. Hier haben wir also noch keine Klarheit – aber Daten aus randomisierten Studien folgen.

Systemischen Therapie des metastasierten PCA

Hier finden sich bei allen Phasen etwas Neues, das wir auch schon konkret oder absehbar einsetzen können: Beim kastrationsrefraktären aber noch nicht metastasierten PCA bringen die neueren Androgenrezeptor-Inhibitoren Vorteile, jeweils unter Fortsetzung der GnRH – das wissen Sie. Auf dem ASCO wurden aber zu allen drei „üblichen Verdächtigen“ dieser Wirkstoffgruppe direkt nacheinander Daten aus placebokontrollierten Studie gezeigt, die das untermauern. Für Enzalutamid berichteten Cora Sternberg et al. aus der PROSPER-

Studie über ein medianes Überleben von 67 vs. 56,3 Monaten (HR: 0,73, $p = 0,001$) [8]. Für Apalutamid fanden Eric Jay Small et al. in der SPARTAN-Studie ein medianes Überleben von 73,9 vs. 59,9 Monaten (HR: 0,78, $p = 0,016$) [9]. Und für Darolutamid fanden Karim Fizazi et al. in der ARAMIS-Studie ein reduziertes Mortalitätsrisiko. Das mediane Überleben wurde nicht erreicht (HR: 0,69, $p = 0,003$) [10].

Hier scheint man also mit einer frühen intensiven Therapie Vorteile zu erreichen. Aber zeigen sich diese Vorteile auch im Gesamtbild der Behandlung? Für das kastrationsrefraktäre nicht metastasierte PCA wurde das zumindest noch nicht gezeigt. Aber beim kastrationssensitiven metastasierten PCA hat der Endpunkt des „progressionsfreien Überlebens 2“ eine Bedeutung bekommen, ob also eine Initialtherapie Einfluss auf Behandlungsergebnisse in späteren Therapielinien hat.

Hier wurden auf dem ASCO von Neeraj Agarwal für Apalutamid Daten aus der Post-hoc-Analyse der TITAN-Studie vorgestellt, die für Apalutamid gegen Placebo einen Überlebensvorteil beim kastrationssensitiven metastasierten PCA gezeigt hat [11]. Je etwa 90 Patienten aus der TITAN-Studie erhielten nach Progression und somit dem Ende der Studienbehandlung eine kombinierte ADT oder eine Taxan-Chemotherapie. Unabhängig von der gewählten Zweitlinientherapie bestand ein Vorteil für die Patienten, die initial Apalutamid statt Placebo erhalten hatten (ADT: HR: 0,68, KI: 0,48–0,97, $p = 0,0326$; Taxan: HR: 0,67, KI: 0,48–0,94, $p = 0,0189$; medianes Überleben nicht erreicht).

Und dann kommt ja demnächst Olaparib in unser Armamentarium. Hier zeigten Johann de Bono et al. auf dem ESMO die finale Analyse der PROfound-Studie [12]. Bei Patienten mit Progression nach zumindest einem neueren Androgenrezeptor-Inhibitor und mit zumindest einer Mutationen in Genen der homologen Rekombinationsreparatur (HRR) wie BRCA1/2 oder ATM wurde der PARP-Inhibitor Olaparib gegen Abirateron/Prednison oder Enzalutamid – je nach Wahl des Behandlers – randomisiert. Bei den etwa 150 respektive 130 Patienten fand sich ein medianes Überleben von 17,3 vs. 14,0 Monaten (HR: 0,69, KI: 0,61–1,03, $p = 0,051$). Da 20–30 % aller Patienten eine HRR-Mutation haben, wird das eine wichtige Behandlungsoption.

Und was kommt 2021 Wichtiges?

Ich habe Ihnen meine Auswahl der Highlights 2020 schon als subjektiv relativiert – also kann ich auch für 2021 keine Aussage machen, auf die Sie sich verlassen sollten. Ich erwarte aber mehr Daten zur lokalen Therapie auch fortgeschrittener Stadien. Ich bin auf die weitere Entwicklung gespannt und hoffe, sie wieder persönlich mit Ihnen diskutieren zu können.

Literatur als Zusatzmaterial unter www.springermedizin.de/uro-news



Prof. Dr. med. Maximilian Burger
Krankenhaus St. Josef
Klinik für Urologie
Landshuter Straße 65
93053 Regensburg
E-Mail: mburger@caritasstjosef.de

Benigne Prostatahyperplasie

Der alte Goldstandard bei der Behandlung der gutartigen Prostatahyperplasie (BPH), die transurethrale Resektion der Prostata (TURP), wird immer wieder von technischen Innovationen herausgefordert. Die Folge ist – zumindest entsprechend der Datenlage –, dass die TURP längst nicht mehr als Gold-, sondern bestenfalls als Referenz-

standard anzusehen ist. Auch wenn viele der operativ tätigen Urologen gerne weiter zur Schlinge greifen, ist der Druck der wissenschaftlichen Evidenz, der Industrie und letztlich der informierten Patienten so hoch geworden, dass eine moderne urologische Abteilung neben der TURP mindestens eine minimalinvasive Technik zur Behand-

lung der BPH anbieten sollte. Was gibt es Neues zu diesem Thema vom webbasierten EAU und digitalen DGU 2020?

Metaanalyse zu m-TURP versus b-TURP

Es gibt wohl inzwischen eine ausreichende Anzahl randomisiert kontrollierte Studien (RCT) zum Vergleich monopolarer (m-TURP) und bipolarer TURP (b-TURP). Dies bestätigt eine



© magiemine / Fotolia

Für die gutartig vergrößerte Prostata wurden auf den Online-Kongressen 2020 neue Daten zu verschiedenen chirurgischen Therapieansätzen vorgestellt.

Cochrane-Metaanalyse. Mit 59 analysierten RCT und fast 9.000 Patienten ist es nahezu sicher, dass die Effektivität der m- und b-TURP gleichwertig ist, die b-TURP jedoch das TUR-Syndrom und das Transfusionsrisiko reduziert. Die Auswirkungen auf die Sexualität unterscheiden sich dabei nicht [1]. Interessanterweise fand eine chinesische Metaanalyse bei dem Vergleich zwischen endoskopischer Enukleation der Prostata (EEP) und TURP einen Vorteil für die Sexualität bei Patienten nach EEP. Diese hatten einen signifikant höheren IIEF-Score [2]. Eine mögliche Begründung dafür ist, dass eine deutlichere Reduktion der Miktionsbeschwerden durch die EEP auch mit einer verbesserten Sexualität verbunden ist.

Weiterentwicklung der HoLEP

An der Effektivität der Holmiumlaser-Enukleation der Prostata (HoLEP) als minimal invasive Alternative zur TURP und zur offenen oder laparoskopischen Adenomenukleation wird nicht mehr gezweifelt. Vielmehr breitet sich die etablierte Methode, wenn auch langsam, kontinuierlich national und international aus. Bei den aktuellen Kongressbeiträgen geht es zunehmend um die Weiterentwicklung der HoLEP durch Modifikationen der Laserenergie, etwa als Low- und Highpower HoLEP oder HoLEP mit oder ohne Moses-Technologie (MoLEP vs. HoLEP). Eine Arbeits-

gruppe aus Peking, China, konnte an ihrem HoLEP-Kollektiv zeigen, dass die postoperativen Speichersymptome durch eine niedrigere Energieapplikation reduziert werden können [3]. Interessant wäre, dies auch nochmals in einem MoLEP-Kollektiv zu untersuchen – zumal die Arbeitsgruppe zeigen konnte, dass die HoLEP mit Moses-Technologie im Schnitt fünf Minuten schneller als HoLEP (ohne Moses-Technologie) war [4]. Da es ansonsten keinen weiteren Vorteil der MoLEP, auch nicht bezüglich Hämostase, gab, stellt sich die zusätzliche Verwendung der Moses-Technologie bei der HoLEP wahrscheinlich schon durch die Mosesfaser-Mehrkosten infrage.

Bei den Modifikationen der Enukleationstechnik („The novel HoLEP technique ‚Omega sign‘“ [5] oder „anterior prostatic mucosa preservation technique“ [6]) geht es letztlich um die ideale Protektion des vor allem ventral liegenden Rhadosphinkters. Wahrscheinlich sind diese Techniken unabhängig der zur Enukleation der Prostata verwendeten Energiequelle hilfreich. Bei fehlender Erfahrung, schwierigen anatomischen beziehungsweise intraoperativen Bedingungen ist der ausreichende Abstand vom Sphinkter die Lösung.

Bei GreenLEP zählt die Erfahrung

Das Mentoring/Teaching durch einen erfahrenen Kollegen beim Erlernen der transurethralen EEP ist dabei der sicher-

ste Weg. Zumindest zeigen die auf dem EAU vorgestellten Daten einer retrospektiven Multizenteranalyse von Zineddine Khene et al., dass die Erfahrung bei der Greenlight-Laser-Enukleation (GreenLEP) einen unmittelbaren Einfluss auf das perioperative Outcome hat. Dies legt ein entsprechendes Mentoring beim Erlernen der GreenLEP nahe. Den Daten zu Folge bedarf es für den ersten Abschnitt der Lernkurve rund 100 Fälle [7]. Dies ist wahrscheinlich eine realistische Einschätzung zum Erlernen einer transurethralen EEP bei einem durchschnittlich talentierten Chirurgen, unabhängig davon, welche Energiequelle genutzt wird.

Ähnliches wird sehr wahrscheinlich auch für den neu auf dem deutschen Markt erschienenen Thuliumfaserlaser der Firma Olympus zutreffen, der sich klinisch ähnlich einem Hybriden aus gepulsten Holmiumlaser und nicht gepulsten Dauerstrich-Thuliumlaser verhält. Ein super-gepulster Thuliumfaserlaser mit einer Vielzahl von möglichen Energie- und Frequenzeinstellung. Hier fehlen allerdings bislang europäische Studien. Sollte der Laser halten, was russische Studien versprechen, wird er wahrscheinlich ein Konkurrent für den bisherigen Thuliumlaser werden, da er zusätzlich zur Steintherapie gut geeignet scheint. Aller Voraussicht nach wird es neben dem Holmiumlaser also ein weiteres „urologisches Schweizer Taschenmesser“ geben. Welches Gerät man für die BPH benutzen will, wird wahrscheinlich am Ende eine Frage der Schule, der Ökonomie oder der Präferenz des Operateurs sein, wie es letztlich auch bisher zum Teil der Fall ist. Warten wir es ab – es bleibt spannend!

Im Gegensatz dazu scheint der Diodenlaser bei der chirurgischen Therapie der BPH sich nun endgültig aus dem Rennen zu verabschieden. Zumindest finden sich keine nennenswerten Abstracts oder Publikationen. Der Greenlightlaser zeigt weiter kontroverse Daten: Während die Behandlungszahlen in Deutschland seit Jahren spürbar rückläufig sind, erfreut er sich vor allem in Frankreich und den USA einer gewissen Popularität, da die Behandlung damit als ambulanter Prostata-Eingriff beziehungsweise als „day sur-

Hier steht eine Anzeige.



gergy“ vermarktet werden kann. Im Gegensatz dazu ergab eine retrospektive Studie aus Spanien, dass die TURP verglichen zum GreenlightXPS (180 W) kosteneffektiver ist [8]. Ferner zeigt eine randomisierte Studie chinesische Studie mit 314 Patienten – eins zu eins randomisiert und mit 24 Monaten Follow up – keinen Unterschied zwischen HoLEP und Greenlightlaser-Vaporisation (PVP) bei Prostataavolumen < 60 ml in einem Day-Surgery-Setting [9]. Die Reoperationsrate war mit 0 % versus 3,8 % im PVP-Arm signifikant höher.

Dass auch größere Prostatae zumindest mittels GreenlightXPS-Vaporisation (180 W) effektiv behandelt werden können, implizieren die kanadischen Daten zur postoperativen PSA-Reduktion um mehr als 60 % auch bei Drüsen > 80 ml [10]. Die PSA-Reduktion korrelierte mit der angewandten Energiedichte. Welchen Einfluss die Energiedichte auf das postoperative Outcome hatte, wurde leider nicht bestimmt. Auch wenn eine PSA-Reduktion, die letztlich Ausdruck des Gewebeabtrages eines Verfahrens ist, von 60 % noch geringer ausfällt als bei einer Enukleation der Prostata (> 80 %), liegen diese höher als die bisher publizierten PSA-Reduktionen nach Greenlight. Sie liegen damit auch höher als bei dem jüngsten direkt ablativen Verfahren: der Aquaablation.

Aquaablation

Mittels Aquaablation der Prostata scheinen inzwischen auch Prostatae bis 150 ml behandelbar. Dies zeigen die auf dem EAU vorgestellten, multizentrisch prospektiv erhobenen 2-Jahres-Daten von Zorn et al. [11]. Initial wurden 101 Patienten mit einem durchschnittlichen Prostataavolumen von 107 ml „aquabliert“. Hierbei wird mittels Realtime-Ultraschall die Prostata vermessen und das zu abladierende Gewebe vom Chirurgen eingezeichnet, welches dann mit einem Hochgeschwindigkeits-Wasserstrahl in sehr kurzer Zeit (wenige Minuten) abgetragen wird. Kritisch ist die fehlende Gewebeabtragung ventral, eventuell auch apikal und vor allem das Stillen der Blutung. Letztere erfolgt über Zug und Ballonkatheter oder Blutstillung mittels Resektoskop als Hybridverfahren. Eine

Standardisierung steht noch aus, kann aber wohlmöglich künftig das Transfusionsrisiko reduzieren [12]. Das Transfusionsrisiko bei dem „open water trial“ mit 178 Patienten und Prostatagrößen zwischen 20–150 ml lag bei 2,7 %. Eine Match-Pair-Analyse zwischen Thuliumvapoenukleation (ThuVeP) und Aquaablation der Prostata zeigte bei einem mittleren Prostataavolumen von 70 ml neben einer vergleichbaren Gesamtoperationsdauer (45 min vs. 42 min), ein vergleichbares frühfunktionelles operatives Outcome, wobei allerdings Blutungskomplikationen nach Aquaablation häufiger waren [13]. Auch Fragen zur Wirtschaftlichkeit sind sicher noch zu beleuchten.

Dennoch: Die Effektivität (gemessen anhand von IPSS, Q_{max} , Restharn und PSA-Reduktion) scheint bisher vergleichbar mit der TURP, allerdings mit dem Vorteil, die sexuelle Funktion (v.a. retrograde Ejakulation) – wahrscheinlich durch den programmierten Erhalt des teils apikalen und pericolliculären Gewebes – signifikant weniger zu beeinträchtigen. Die Reoperationsrate nach zwei Jahren liegt gemäß Water Study und Water Study II bei 3,0–4,3 % [11, 14]. Vorausgesetzt, dass die Langzeitdaten der Aquaablation keine unangemessene Reoperationsraten zeigen, wird dieses Verfahren (neben der transurethralen Enukleation der Prostata) die offene und laparoskopische Adenomenukleation bei großen Prostatae weiter ins Abseits drängen.

„Implantable nitinol device“ (iTIND)

Eine zusätzliche Alternative für Patienten mit dem Wunsch, eine antegrade Ejakulation behalten zu wollen, dabei aber auf eine Spinalanästhesie oder Vollnarkose verzichten zu können, bietet neben dem bereits recht gut etablierten Urolift nun vielleicht auch das „implantable nitinol device“ (iTIND). Während Ersteres permanent in der Prostata verankert wird, verbleibt der „Drahtexpander“ iTIND nur für fünf bis sieben Tage im Körper und wird dann wieder zystoskopisch entfernt. Die prospektiven 2-Jahres-Daten der multinationalen Multicenterstudie sind vielversprechend – vorausgesetzt, die Prostata ist nicht zu groß und hat keinen Mittellappen [15].

Rezüm

Unabhängig vom Mittellappen und dennoch ejakulationsprotektiv scheint das Wasserdampfverfahren Rezüm. Auch dieses kann in Lokalanästhesie erfolgen. Auf dem DGU-Kongress gab es zwei Abstracts zu Daten kleinerer morbiderer Patientenkollektive, die nach Rezüm-Therapie wieder überwiegend katheterfrei miktieren konnten, obwohl die Behandlung außerhalb der Zulassung bei einer Prostatagröße > 80 ml lag [16, 17]. Zu diesem weiteren innovativen, minimal invasiven Verfahren fehlen leider weiterhin randomisierte Vergleichsstudien, um das Zielkollektiv oder gegebenenfalls Nischenkollektiv zukünftig besser determinieren zu können. Diese Situation ist vergleichbar zur arteriellen Prostataembolisation (PAE). Hier erwarten wir gespannt die 2-Jahres-Daten der randomisierten Studie PAE versus TURP aus St. Gallen.

Sicher ist bei diesem Verfahren, dass ein sehr versierter interventioneller Radiologe vonnöten ist, um das Verfahren in Lokalanästhesie sicher und mit akzeptabler Strahlenbelastung anzuwenden. Zumstein et al. berechneten an einem Simulationsmodell für einen 66-jährigen Patienten bei einem Dosisflächenprodukt („dose area product“) von 200 Gy×cm² eine 0,117 % assoziierte Krebsmortalität [18]. Auch wenn das Risiko von den Studienautoren als relativ klein eingeschätzt wurde, legen sie eine Berücksichtigung dessen bei der Beratung und Aufklärung „insbesondere bei jüngeren Patienten“ nahe. Sicher scheint, dass dieses Verfahren der TURP in Effektivität unterlegen ist und ähnlich wie Urolift oder iTND und wahrscheinlich auch Rezüm nur für ein selektioniertes Patientenkollektiv in Frage kommt.

Fazit

Die Zeit des „one size fits all“ ist lange vorbei. Entsprechend braucht eine gut aufgestellte urologische Abteilung Alternativen zur mono-, besser bipolaren TURP, um wettbewerbsfähig zu sein. Die Therapie der BPE kann zunehmend individualisiert werden. Dafür haben wir inzwischen ausreichend viele Verfahren mit wachsender Evidenzlage.

Wie ein roter Faden zieht sich weiterhin durch die Entwicklung, dass die

direkt ablativen Verfahren effektiver und nachhaltiger sind. Die weniger invasiven – nicht (oder nicht sofort) ablativen Verfahren sind perioperativ sicherer, jedoch ist im Langzeitverlauf mit einer erhöhten (eventuell auch substanzialen) Reoperationsrate zu rechnen. Diese Vor- und Nachteile sollten mit dem Patienten diskutiert werden. Offensichtlich wird jedoch auch, dass die

einzelnen Verfahren unterschiedliche Herausforderungen an den Operateur stellen. Von operativ anspruchsvoll (vgl. transurethrale Enukleation/Resektion der Prostata) bis hin zu: „man beauftragt den interventionellen Radiologen“ oder den Roboter.

Literatur als Zusatzmaterial unter:
www.springermedizin.de/uro-news



Prof. Dr. med. Sascha A. Ahyai
 Universitätsmedizin
 Göttingen
 Klinik und Poliklinik
 für Urologie
 Robert-Koch-Straße 40
 37075 Göttingen
 E-Mail: sascha.ahyai@med.uni-goettingen.de

Hodentumoren

Die Diskussion zu neuen Studien bei Hodentumoren startete im Jahr 2020 als Präsenzveranstaltung mit dem GU ASCO in San Francisco. Auf der Corona-Informationseite der Johns Hopkins Universität (<https://coronavirus.jhu.edu/>) fanden sich zu diesem Zeitpunkt nur fünf Corona-positiv getestete Personen in Kalifornien.

Das änderte sich bekanntlich in den folgenden Monaten rasch. Neue Daten zu Hodentumoren wurden auf dem ASCO in Chicago erstmalig auf einem virtuellen Kongress diskutiert. Selbiges gilt für die Jahrestagung der EAU und DGU. Im Folgenden werden „Glanzlichter“ unter den Hodentumorstudien vorgestellt und ihre Folgen für die tägliche Praxis diskutiert.

GU ASCO

In der Highlightstudie zu Hodentumoren auf dem GU ASCO, wurden von Jörg Beyer, Zürich, die Ergebnisse des „IG-CCCG Update Consortium“ zu Prognosefaktoren bei metastasierten Seminomen vorgestellt. Ziel dieser Studie war es, die historische Prognoseklassifikation aus den 1980er-Jahren zu aktualisieren. Dies war wichtig, da in den vergangenen Jahren zu beobachten war, dass die bisher verwendeten Prognosefaktoren – wegen besserer Versorgungsqualität – an Wert verloren. Die Diskriminierung zwischen guter, mittlerer und schlechter Prognose war mit der historischen Klassifikation nur noch eingeschränkt möglich.

Analysiert wurden die zwischen 1990 und 2015 erhobenen Daten von 2.300 Patienten – die Frage war: Mit welchem Parameter lassen sich die drei oben aufgeführten Gruppen aktuell besser unter-

scheiden? Das Ergebnis war unerwartet! Ab einem Laktatdehydrogenase(LDH)-Grenzwert von $> 2,5$ ULN („upper limit of normal“) fielen Patienten mit Seminom in die mittlere Risikogruppe. Hierzu mussten anders als bisher keine extrapulmonalen viszerale Metastasen vorliegen. Der LDH-Grenzwert von $> 2,5$ ULN wies demnach bei Männern mit metastasierem Seminom darauf hin, dass diese eine schlechtere Prognose haben als bisher angenommen. Wird das in den aktuellen Leitlinien bereits berücksichtigt? Die Antwort lautet nein! Sollten diese Daten bei der Aktualisierung der Leitlinien berücksichtigt werden, würde dies folgende Konsequenz haben: Patienten mit metastasiertem Seminom und einem LDH Grenzwert von $> 2,5$ ULN würden, analog zu den bereits bisher als „mittlere Prognosegruppe“ klassifizierten Patien-

ten, vier Zyklen Chemotherapie mit Cisplatin, Etoposid und Bleomycin (PEB) erhalten.

Eine weitere Studie, vorgestellt von Alexandros Papachristofilou, Basel, beschäftigte sich mit „Treatment compliance and early toxicity in SAKK 01/10: Single-dose carboplatin and involved-node radiotherapy for treatment of stage IIA/B seminoma“. Zum Hintergrund dieser Untersuchung:

- Zu den Standardbehandlungsoptionen für Seminome CS IIA/B gehört entweder eine umfassende paraaortale/pelvine Strahlentherapie oder eine intensive Chemotherapie mit dreimal BEP oder viermal Etoposid und Bleomycin (EB).
- Beide Behandlungsmodalitäten sind mit einer ausgezeichneten Wirksamkeit, aber auch einer hohen Rate an akuter und später Toxizität verbunden.
- Daher erscheinen für diese Patientengruppe Deeskalationsstrategien ange-

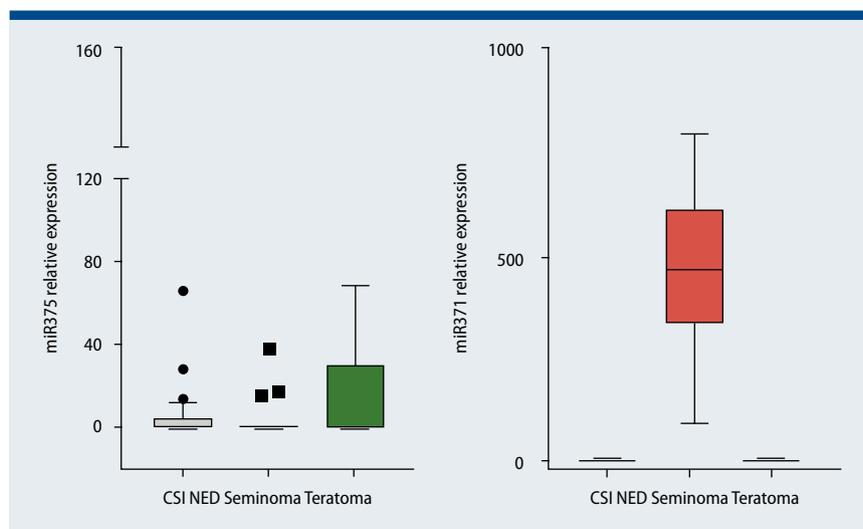


Abb. 1: Nachweis eines Teratoms mittels qRT-PCR von miR375 im Blut

zeigt, die darauf abzielen, die akute und langfristige Toxizität zu minimieren und gleichzeitig die Wirksamkeit aufrechtzuerhalten.

116 Patienten mit Seminomen in Stadium IIA/B wurden von zwischen 2012 und 2018 in 20 Studienzentren in der Schweiz und in Deutschland in diese Studie aufgenommen. Alle Patienten erhielten eine Carboplatin-Monotherapie (AUC7). Die Radiotherapie (RT) wurde bei zwei Patienten aufgrund von unerwünschten Ereignissen unterbrochen. Während der Chemotherapie (CT) traten bei 21 % beziehungsweise 2 % aller Patienten unerwünschte Ereignisse Grad 2 und 3 auf (häufigste Grad-2-Ereignisse: Neutropenie 6 % und Übelkeit 5 %).

Während RT traten bei 26 % respektive 6 % aller Patienten unerwünschte Ereignisse Grad 2/3 auf (häufigste Grad-2-Ereignisse: Neutropenie [15 %] und Übelkeit [6 %]). Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse eine hohe Akzeptanz bei Patienten und eine niedrige Frühtoxizität. Die bereits vorliegenden Ergebnisse weisen auf eine niedrige Anzahl von frühen Rezidiven hin. Es bleibt allerdings abzuwarten, ob sowohl die Langzeittoxizität als auch die Rezidivraten niedrig bleiben.

Von Lucia Nappi, Vancouver, wurde die Studie „Expression of circulating miR375 and miR371 to differentiate teratoma and viable germ cell tumor in patients with post-chemotherapy residual disease“ vorgestellt. Keimzelltumoren (vGCT) exprimieren hohe Konzentrationen zirkulierender microRNAs, einschließlich miR-371a-3p (miR371), die eine hohe Spezifität und Sensitivität aufweist. Der Nachteil von miR371 ist jedoch, dass weder Gewebe noch Serum/Plasma von Patienten mit Teratom miR371-positiv sind. Nappi et al. untersuchten, ob diese diagnostische Lücke mittels der Mikro-RNA miR375, die in Teratombgewebe überexprimiert wird, durch den Nachweis im Blut geschlossen werden kann. Die miR371- und miR375-Expression wurde bei 100 Patienten mit Hodentumoren in verschiedenen Stadien durch quantitative qRT-PCR im Blut analysiert (Abb. 1).

In der Analysekohorte wurden miR371 und miR375 in 62 Patientenmaterialien gemessen. Es handelt sich um 27 Patienten

im klinischen Stadium I (CSI) ohne Zeichen einer fortbestehenden Tumorerkrankung („no evidence of disease“, NED), 15 chemo-naive Patienten mit metastasiertem Seminome und 20 Patienten mit post-chemotherapeutischen (PC) Residualtumoren. miR375 war bei Teratompatienten im Vergleich zu CSI- und Seminompatienten ($p = 0,002$) überexprimiert, während miR371 bei Seminompatienten überexprimiert und bei PCPCT- und CSI-Patienten nicht nachweisbar war ($p < 0,001$). Die Studie deutet darauf hin, dass miR375 potenziell geeignet ist, die diagnostische Lücke zum Nachweis von Teratomen zu schließen. Gegenwärtig wird davon ausgegangen, dass der miR371 Nachweis ab Ende 2020 kommerziell verfügbar ist und von den Kostenträgern erstattet wird.

ASCO

Die Studie „Late toxicities and recurrences in patients with clinical stage I non-seminomatous germ cell tumor after one cycle of adjuvant BEP versus primary retroperitoneal lymph node dissection: A 13-years follow-up analysis of a phase III trial cohort“ wurde auf dem ASCO von Andreas Hiester aus der German Testicular Cancer Study Group (GTCSG) vorgestellt.

Bei Patienten mit Nichtseminom im Stadium I, die entweder eine Retroperitoneale Lymphadenektomie (RLA) erhalten hatten oder aber einmal PEB wurde die Rezidivrate und Spättoxizität verglichen. Das progressionsfreie Überleben (PFS) nach 20 Jahren lag bei einmal PEB mit 97 % (KI: 96-99 %) versus RLA 92 % (KI: 90-95 %) signifikant niedriger. Erfreulicherweise fand sich kein Unterschied der Spättoxizität zwischen einem Zyklus BEP und RLA. Dagegen traten in 24 % der Männer nach RLA retrograde Ejakulationen auf.

Daten zu „Maintenance oral etoposide (VP-16) after high-dose chemotherapy (HDCT) for patients with relapsed metastatic germ-cell tumors (mGCT)“ wurden von Bilal Anouti, Indianapolis, vorgestellt. Bei dieser retrospektiven Datenbankanalyse wurde bei erneutem Rezidiv die VP-16-Erhaltungstherapie nach einer Hochdosis-Chemotherapie (HDCT) plus Stammzellapherese (PBST) ($n = 141$) im Vergleich zu Best Supportive Care/

Watchful Waiting (BSC/WW, $n = 252$) analysiert. Das Gesamtüberleben (OS) über zwei Jahre lag bei VP-16-Erhalt versus BSC/WW mit 61 % versus 52 % signifikant höher ($p = 0,01$). Orales VP-16 führte gegenüber BSC/WW zu sowohl signifikant verbessertem PFS als auch OS.

EAU

„Welchen Stellenwert hat die Subkomponente Embryonalzellkarzinom für die Vorhersage okkulten Metastasen?“ Diese Fragestellung adressierte Joost M. Blok, Utrecht, in eine Metaanalyse von 24 publizierten Studien. Gepoolte Raten für okkulte Metastasen waren: 33,2 % bei Embryonalzellkarzinom (EC)-Nachweis und 16,2 % bei fehlendem EC (Odds Ratio [OR]: 2,49, 95 %-KI: 1,64-3,77; $p < 0,001$). Gepoolte Raten für okkulte Metastasen waren: 40,0 % für EC > 50 % und 20,0 % für EC < 50 % (OR: 2,62, 95 %-KI: 1,93-3,56; $p < 0,001$).

Bei vorsichtiger Bewertung dieser Metaanalyse bestätigt das zumindest die Einschätzung, dass das EC signifikant positiv mit okkulten Metastasierung korreliert und bei der Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie berücksichtigt werden kann.

Christian Fankhauser, Zürich, adressierte die Fragestellung venöser Thrombosen (VTE) in Abhängigkeit von Risikofaktoren bei Erstlinie Chemotherapie. In einer retrospektiven multizentrischen Studie waren bei multivariater Analyse VTE assoziiert: retroperitoneale Lymphknoten > 5 cm (OR: 2,0, 95 %-KI: 1,2-3,3), Khorana-Score > 2 (OR: 2,8, 95 %-KI: 1,4-5,6), Ports (OR: 2,7, 95 %-KI: 1,7-4,6). Patienten mit keinem bis dreien dieser Risikofaktoren entwickelten in 5 %, 20 %, 30 % und 60 % der Fälle VTE. Auffällig war die hohe VTE-Rate, wenn mehrere Risikofaktoren vorlagen. Hochrisikopatienten sollten während der Therapie antikoaguliert werden, so die Schlussfolgerung der Studienautoren.



Prof. Dr. med. Mark Schrader
Helios Krankenhaus
Berlin
Schwanebecker
Chaussee 30
13125 Berlin
E-Mail: mark.schrader@helios-gesundheit.de

Hier steht eine Anzeige.

