

Kommunikation SAKK Network Trial Award

SAKK Network Trial Award für Kombinationstherapie bei Prostatakrebs

Am 26. Juni hat die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) dem Facharzt Prof. Dr. med Christian Fankhauser den SAKK Network Trial Award verliehen. Der hoch dotierte Preis wird zum zweiten Mal vergeben. Das Preisgeld von einer Million CHF ist für die klinische onkologische Forschung am Forschungsstandort Schweiz zentral. Die Auszeichnung geht dieses Jahr an den jungen Arzt aus der Zentralschweiz, der sich mit seinem ausserordentlichen Engagement in der onkologischen Forschung und einem Projekt zur Kombinationstherapie bei Prostatakrebs gegen die Mitbewerberinnen und Mitbewerber durchgesetzt hat.



Interview mit Prof. Dr. med. Christian Fankhauser, MD, MPH, FMH Urologie, Schwerpunkt operative Urologie, Luzerner Kantonsspital, Urologie

Herzlichen Glückwunsch zu dieser aussergewöhnlichen Auszeichnung!

Die SAKK ist eine wichtige Drehscheibe zwischen Wissenschaft und Forschung, Patienten und Industrie. Wir setzen uns für eine patientenzentrierte klinische Krebsforschung ein. Was ist das Besondere an Ihrem Projekt, welche wissenschaftliche Frage haben Sie beantwortet? Worauf können Patienten hoffen?

Prostatakrebs ist mit jährlich etwa 1,4 Millionen Neuerkrankungen und 375.000 Todesfällen die häufigste bösartige Tumorkrankung bei Männern. Dies stellt eine erhebliche Belastung für die Ressourcen des Gesundheitswesens dar und man geht davon aus, dass sich die Zahl der Fälle bis 2040 verdoppeln wird. Im Jahr 1941 stellten Huggins und Hodges fest, dass Prostatakrebs auf Androgen-Manipulationen anspricht – ein Durchbruch in der Prostatakrebsbehandlung, der 1966 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurde. Seitdem war die Androgen-Deprivationstherapie (ADT) mittels chirurgischer Kastration oder Luteinisierungshormon-Releasing-Hormon (LHRH)-Agonisten oder -Antagonisten der Behandlungsstandard, der eine mediane Überlebenszeit von < 4 Jahren bot. Neuere Medikamente, wirksamere ADT, Chemotherapie, Lu-PSMA oder PARP-Inhibitoren verbesserten die Überlebensrate, können die Krankheit aber immer noch nicht heilen und haben schwere Nebenwirkungen, die hohe Kosten verursachen.

Was seit 1941 von den meisten Forschern ignoriert wurde, ist, dass nicht nur die Kastration, sondern auch hochdosiertes Testosteron zur Behandlung von Prostatakrebs eingesetzt werden kann. Forscher von Johns Hopkins haben in mehreren klinischen Studien gezeigt, dass das Konzept der Verabreichung hoher Dosen von Testosteron tatsächlich funktioniert und die Lebensqualität verbessert. Die wichtigste



Nebenwirkung bei dieser Behandlung ist die Polyzythämie, ein Zustand, bei dem der Körper zu viele rote Blutkörperchen bildet, ähnlich wie bei Sportlern, die illegales Doping zur Leistungssteigerung einsetzen, da die zusätzlichen roten Blutkörperchen Ausdauer und Kraft verbessern können. Frühere Studien legten nahe, dass Testosteron die Entstehung von DNA-Doppelstrangbrüchen auslöst und zum Absterben von Prostatakrebszellen führt. Ausserdem wurde nachgewiesen, dass Testosteron Gene verändert, die mit der DNA-Reparatur in Zusammenhang stehen. In Gesprächen mit Prof. Theurillat (Institut für onkologische Forschung an der Università della Svizzera italiana) wurde uns klar, dass höhere Testosterondosen wirksamer sein könnten, und wir suchten in der Literatur nach sicheren Dosierungen. Mit dieser Idee habe ich vor 7 Jahren begonnen, konnte aber keine Finanzierung erhalten, da auch nach zahlreichen Änderungen des Studienprotokolls kein Pharmaunternehmen interessiert war.

Meine jüngste Idee war die gleichzeitige Verabreichung von Testosteron mit einem selektiven PARP1-Inhibitor, der neuesten Klasse von PARP-Inhibitoren mit weniger Nebenwirkungen. Diese neue Klasse führt häufig zu Anämie, aber bedenken Sie, dass Testosteron das Gegenteil von Anämie, nämlich Polyzythämie, hervorruft. Somit würden sich zumindest die häufigsten Nebenwirkungen von Testosteron und PARP-Hemmern gegenseitig ausgleichen. Ausserdem könnte die Kombination von PARP-Inhibitoren und Testosteron nicht nur die Nebenwirkungen abschwächen, sondern auch einen synergistischen Effekt haben, da beide Medikamente auf den DNA-Reparaturmechanismus abzielen, und wir so auf ein besseres und längeres Ansprechen auf die Behandlung hoffen können. Nicht zuletzt kann ein höherer Testosteronspiegel die Stimmung verbessern, die sexuelle Funktion fördern, das Körperbild und die Muskelmasse verbessern, die Fettmasse verringern und viele weitere Nebenwirkungen der Kastration abmildern. Es ist wahrscheinlich, dass sich der Zustand der Männer mit nur sehr begrenzten Nebenwirkungen verbessert, so dass die Patienten ihr Leben so leben können, wie sie es möchten, an Geburtstagsfeiern und Hochzeiten teilnehmen, in den Urlaub fahren oder andere Freuden des Lebens geniessen können.

Können Sie einen groben Überblick über Ihre Studie geben?

Wir schliessen 53 Männer ein, die 12 Wochen lang alle 2 Wochen intramuskulär mit Testosteron und täglich mit einem PARP1-Inhibitor behandelt werden. Labor- und klinische Untersuchungen sind alle 2 Wochen vorgesehen. Nach 12 Wochen messen wir das prostataspezifische Antigen (PSA) und führen bildgebende Verfahren durch. Wenn die Patienten keine unerwünschten Ereignisse und keine klinische Progression zeigen, kann dieser Zyklus wiederholt werden.

Was erhoffen Sie sich davon für die Krebsforschung?

Die Kombination aus höher dosiertem Testosteron und PARP1-Hemmung ist neu, und die Wirksamkeit sowie das Ansprechen auf nachfolgende Therapielinien, die Lebensqualität und neue Biomarker müssen noch untersucht werden.

Bitte erzählen Sie uns kurz etwas über sich selbst, was Sie gemacht haben, bevor Sie den SAKK Network Trial Award gewonnen haben, und ein wenig über Ihre Karriere.



Ich habe in Zürich Medizin studiert mit dem ursprünglichen Ziel, Hausarzt zu werden. Ich entschied mich für eine Doktorarbeit in Urologie, um zu lernen, wie man Harnprobleme, die in der alternden Bevölkerung häufig auftreten, frühzeitig behandeln kann. Die Zusammenarbeit mit Prof. Tullio Sulser, PD Dr. Thomas Hermanns, Prof. Johann Steurer und Prof. Jörg Beyer hat meine Leidenschaft für die klinische Forschung geweckt. Um meine Forschungsfähigkeiten weiter zu verbessern, absolvierte ich neben meiner Facharztbildung einen Master of Public Health an der Harvard School of Public Health. Im Anschluss daran absolvierte ich ein chirurgisches Stipendium in Manchester, Grossbritannien. Hier bin ich Prof. Silke Gillissen dankbar, dass sie mich mit Prof. Noel Clarke zusammenbrachte, den ich für einen der talentiertesten offenen Chirurgen und Wissenschaftler in der Urologie halte.

Im Jahr 2021 hatte ich das Glück, eine Stelle in der Abteilung von Prof. Agostino Mattei in Luzern zu erhalten. Prof. Mattei ist meiner Meinung nach einer der talentiertesten Roboterchirurgen und er ermöglichte mir zwei zusätzliche intensive Ausbildungsjahre. Das urologische Team in Luzern hat mich bei meinen Forschungsprojekten unglaublich unterstützt und sich immer um Patienten gekümmert, wenn ich an Konferenzen teilnahm, um neue Ideen auszutauschen.

Mit welcher Absicht haben Sie am SAKK Network Trial Award teilgenommen? Das Ganze ist in der Regel keine Einzelarbeit, sondern Teamarbeit. Was können Sie uns darüber erzählen?

Ich habe vor sieben Jahren mit der Arbeit an diesem Vorschlag begonnen und mit Dutzenden von Leuten an zahlreichen Orten über Medikamente und Studiendesign diskutiert und bin dabei auf viel Gegenwind gestossen. Ein denkwürdiger Moment war der Kurs "Methods in Clinical Cancer Research" der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), bei dem mich Prof. Johann de Bono, einer der brilliantesten translationalen Prostatakrebsforscher, wegen meiner Idee, Testosteron anstelle einer weiteren Kastration zu verabreichen, als "verrückten Urologen" bezeichnete. Trotzdem unterstützte er das Konzept nachdrücklich.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Richard Cathomas und PD Dr. Aurelius Omlin, den Vorsitzenden der Arbeitsgruppe Urologie, die es mir ermöglichten, meine Forschungsidee wiederholt an den Sitzungen der SAKK-Gruppe vorzustellen und mir dabei halfen, den Vorschlag mehrfach zu modifizieren. Mein Dank gilt auch der jetzigen Präsidentin, PD Dr. Ursula Vogl, und dem Vizepräsidenten, PD Dr. Alexandros Papachristofilou, die meine Bewerbung um den Preis unterstützt haben und mir helfen werden, dieses Projekt in Angriff zu nehmen.

An unserer Institution, dem Luzerner Kantonsspital, ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit sehr erfolgreich, nicht nur wegen des medizinischen Fachwissens, sondern auch wegen der Freundschaft und des Spasses, den wir bei der gemeinsamen Arbeit haben und dabei uns gegenseitig zu neuen möglichen Behandlungsoptionen für Patienten herauszufordern. Ich möchte mich bei Dr. Philipp Niederberger, Dr. Winfried Arnold, Dr. med. Frederieke Elsinger und Dr. Wilhelm Nimphius bedanken, die, neben vielen anderen, ein grossartiges Team von urologischen Spezialisten bilden.



Was können Sie mit dem Preis erreichen?

Unser Projekt ist derzeit noch nicht vollständig finanziert. Ich hoffe daher, dass ein Philanthrop oder eine andere Finanzierungseinrichtung nun stärker daran interessiert sein wird, unseren nicht dem Mainstream entsprechenden Ansatz zu unterstützen. Für mich persönlich bedeutet der Preis eine Stärkung meiner Position als Kliniker und Forscher in der Gemeinschaft. Ich hoffe, dass diese Geschichte Medizinstudenten, Assistenzärzte und junge Dozenten motiviert und ihnen verdeutlicht, dass manche Ideen tatsächlich mehr als sieben Jahre brauchen, um sich zu entwickeln. Man muss den richtigen Zeitpunkt finden, um sich erneut zu bewerben, aber die Mühe zahlt sich am Ende aus.

Jede Frage, die in der Wissenschaft beantwortet wird, führt zu mehreren anderen Fragen. Welche Frage werden Sie als nächstes angehen und wohin wird sie führen? Haben Sie bereits eine Idee?

Wie bei den meisten Krebsmedikamenten wird nur ein Teil der Patienten auf unsere Kombinationstherapie ansprechen. Unser Ziel ist es, zu untersuchen, ob wir prädiktive Variablen finden können, sodass wir in Zukunft die Kombination aus Testosteron und PARP-Inhibitoren nur Männern verabreichen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit ansprechen werden. Darüber hinaus könnte eine Abfolge von Testosteron und Kastration das Fortschreiten des Krebses weiter verzögern.

Das Gewinnerteam

Prof. Dr. med Christian Fankhauser, MD MPH
Facharzt Urologie mit Schwerpunkt operativer Urologie FMH
Klinik für Urologie, Luzerner Kantonsspital
christian.fankhauser@luks.ch, 0412051111

Das Team wurde unterstützt von der SAKK-Projektgruppe Urogenital

Projekttitel: A phase II trial of High-dose Androgen Therapy (HAT) and PARP-inhibition in castration resistant prostate cancer patients progressing after novel androgen therapy (ISOTONIC) [Eine Phase-II-Studie mit hochdosierter Androgentherapie (HAT) und PARP-Hemmung bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakrebs und Progression nach neuartiger Androgentherapie (ISOTONIC)]