

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

PCa-Prognose
Expressionsstatus einzelner
Gene versus kommerzieller
genomischer Test

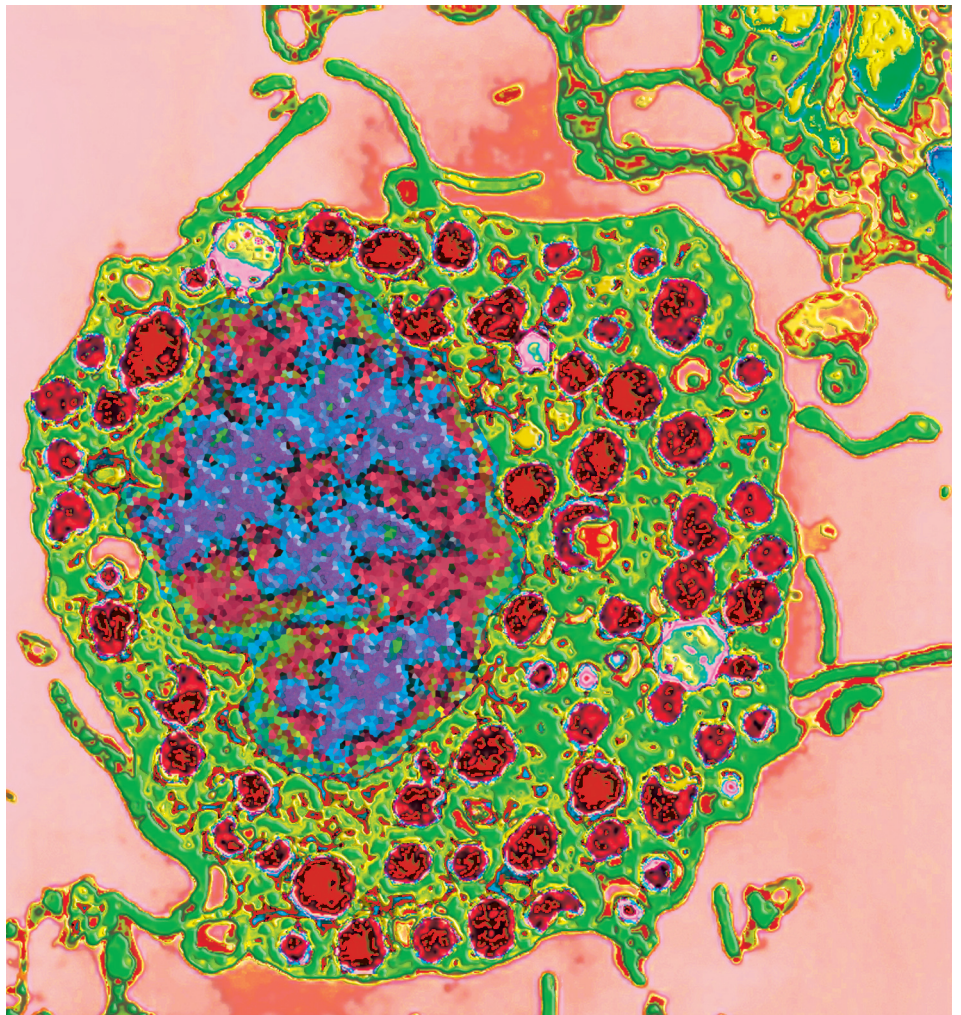
Blasenkrebsrisiko für
PCa-Patienten nach
radikaler Prostatektomie
oder Strahlentherapie

Prädiktive Rolle des
Immunscore nach radikaler
Zystektomie

Andrologie

Hypogonadismus bei
terminaler Niereninsuffizienz

Altershypogonadismus und
LUTS: HRT bessert auch
Miktionsprobleme



ANZEIGE

URO-ONKOLOGIE

- 4-22 Prostatakarzinom**
 Testosteron und Risiko für Prostatakrebs: Neuer Anlauf zur Enträtselung einer kausalen Beziehung
 Hochrisiko-Prostatakrebs
 Gleichwertigkeit der Androgendeprivation bei verkürzter Dauer
 Testosteron-Status vor der radikalen Prostatektomie als Prädiktor für onkologisches Ergebnis und postoperative erektile Funktion
 Prostatakrebs-Prognose
 Expressionsstatus einzelner Gene versus kommerzieller genomischer Test
 Effektivität einer ADT bei Tumoren mit einem Gleason-Score 8 versus Gleason-Score 9–10
 Hilft sich abstrampeln dabei, das Prostatakrebsrisiko zu senken?
- Blasenkarzinom**
 Genomische Unterschiede als Basis für ungleiche Ergebnisse einer neoadjuvanter Chemotherapie
 Tumorerinfiltrierende Lymphozyten reflektieren klinische Ergebnisse nach radikaler Zystektomie
 Blasenkrebsrisiko für PCa-Patienten nach radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie
 Wirksamkeit der BCG-Therapie durch reichlich normale und PD-L1-exprimierende regulatorische T-Zellen begrenzt?
 Prädiktive Rolle des Immunscore nach radikaler Zystektomie
 Nivolumab alleine oder kombiniert mit Ipilimumab bei Patienten mit Platin-vorbehandeltem metastasiertem Urothelkarzinom
 Immun-Checkpoint-Blockade bei Patienten mit nicht auf BCG-ansprechendem Hochrisiko-NMIBC
- Nierenkarzinom**
 Atezolizumab plus Bevacizumab vs. Sunitinib bei Patienten mit unbehandeltem mRCC
 Pembrolizumab als Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem klarzelligem NZK

ANDROLOGIE

- 22-23** Hypogonadismus bei terminaler Niereninsuffizienz: Nierentransplantation normalisiert Testosteron schnell
 Altershypogonadismus und LUTS: (Transdermale) HRT bessert auch Miktionsprobleme
 Patientenpopulation mit niedrigem Testosteron, Libidoverlust und/oder Antriebsschwäche
 Testosterontherapie reduziert depressive Symptome

Mit Recht an Ihrer Seite

- 24-25 Rechtsfragen an Fachanwalt Dr. Stebner**

Pharmaforum / Meldungen / Impressum

- 26-27** Hypogonadismus: Testosterontherapie mit Zusatznutzen bei Begleiterkrankungen
 HPV-Impfung: Abrechnung jetzt auch für Jungen über Kassenskarte möglich
 Prostatakrebs: Neues Computermodell erlaubt Prognose des Krankheitsverlaufs
 Apalutamid: Neue Therapieoption für Männer mit Hochrisiko-M0CRPC
 Zulassung für Nivolumab plus Ipilimumab als Erstlinientherapie beim mRCC
 Blasenkrebs-Schnelltest zur Erkennung von nicht muskel-invasiven High-grade Tumoren
Impressum

Endogenes Testosteron und Risiko für Prostatakrebs Neuer Anlauf zur Enträtselung einer kausalen Beziehung konzentriert sich auf das freie Testosteron

Die Ergebnisse der prospektiven Analyse gepoolter 6.933 Prostatakrebs-Fälle und 12.088 Kontrollen sprechen für die Hypothese, dass das Risiko an Prostatakrebs zu erkranken, bei sehr geringen Konzentrationen an freiem Testosteron im Blut verringert sein könnte. Auch wenn sich das bestätigen sollte, wäre eine Kausalität erst nachzuweisen. Es ist auch an Funktionsstörungen zu denken die sowohl den freien Testosteronspiegel als auch das Prostatakrebs-Risiko negativ beeinflussen.

Im Prinzip lassen experimentelle und klinische Indizien klar erkennen, dass Testosteron in die Ätiologie von Prostatakrebs einbezogen ist. Doch trotz aller biologischen Hinweise auf eine Verbindung zwischen der endogenen Testosteron-Konzentration und dem Risiko für Prostatakrebs, ergab auch die zehn Jahre zurückliegende Gemeinschaftsanalyse der Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group (EHPCCG) von 18 prospektiven Studien keinen Nachweis einer diesbezüglichen Assoziation. In einer aktuellen Neubearbeitung durch die EHPCCG wurde insbesondere das freie Testosteron ins Visier genommen. Es wurde hypothesiert, dass Schwankungen der Konzentration an freiem Testosteron in der Zirkulation wohl nichts an den biologischen Prozessen der Prostata ändern, es sei denn, dass die Konzentration deutlich unter den Normbereich absinkt. Das könnte dann auch das Prostatakrebs-Risiko betreffen. In einer gemeinschaftlichen Analyse wurde im epidemiologischen Rahmen untersucht, ob Männer mit einer sehr niedrigen Konzentration an zirkulierendem freiem Testosteron ein vermindertes Risiko für Prostatakrebs haben.

Zum Abschluss der Datenerfassung am 31. August 2017 erwiesen sich 20 Studien mit individuellen Patientendaten für die Analyse verwertbar. Sie umfassen insgesamt 6.933 Fälle und 12.088 Kontrollen. Da der Schwerpunkt der Analysen von vornherein auf Prostatakrebs bei Männern mit sehr niedrigem Spiegel an freiem Testosteron lag, wurden dessen Konzentrationen studienspezifisch in Zehntel kategorisiert.

Die Blutabnahmen erfolgten in den Jahren 1959 bis 2004 bei Männern im Alter von 33,8 bis 76,2 Jahren. Prostatakrebs-Diagnosen erhielten Männer im durchschnittlichen Alter von 67,9 Jahren. Das Zeitintervall von der Blutabnahme bis zur Diagnose eines Prostatakar-

zinoms betrug 6,8 Jahre. Mehrheitlich handelte es sich um lokalisierten Prostatakrebs meist geringer Malignität.

Männer mit freiem Testosteron in der untersten Dezile waren älter, hatten im Mittel einen höheren BMI und einen höheren PSA-Wert bei der Blutabnahme als Männer mit höheren Konzentrationen an freiem Testosteron. Sie hatten ein geringeres Risiko, an Prostatakrebs zu erkranken, als Männer in jeder der anderen neun Dezilen (Abb.). Das gleiche Verfahren mit der Konzentration an Gesamttestosteron ergab bei keiner Dezile einen Ausreißer.

Bei einer Kombination der Dezilen in eine geringere Anzahl von Kategorien (1, 2–4, 5–7, 8–

10) hatten die Männer in der untersten Dezile ein um 23% geringeres Prostatakrebs-Risiko als die Männer in der 8.–10. Gruppe. Auch wenn die Kategorien 2.–10. Dezile zusammengefasst wurden, blieb die Risikoabschätzung ganz ähnlich (Odds Ratio [OR] für die 1. versus 2.–10. Kategorie=0,77; $p < 0,001$). Es bestand keine Heterogenität zwischen den Studien ($\chi^2_{19} = 18,0$; $p = 0,53$). In zwei Studien, der Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) und der Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer (PLCO) Screening Trial nahmen 25 der von Prostatakrebs betroffenen Teilnehmer am Prostatakrebs-Screening teil. Es bestand ebenfalls keine Heterogenität zwischen Studien mit und ohne Screening-Programm ($\chi^2_1 = 0,73$; $p = 0,39$).

Es gab eine Heterogenität nach Tumor-Grad mit einer Assoziation zwischen niedrigem freiem Testosteron und einem erniedrigten Risiko für niedriggradige Krankheit (OR: 0,76) und für ein marginal erhöhtes Risiko für hochgradigen Prostatakrebs (OR: 1,56). Red. ◀

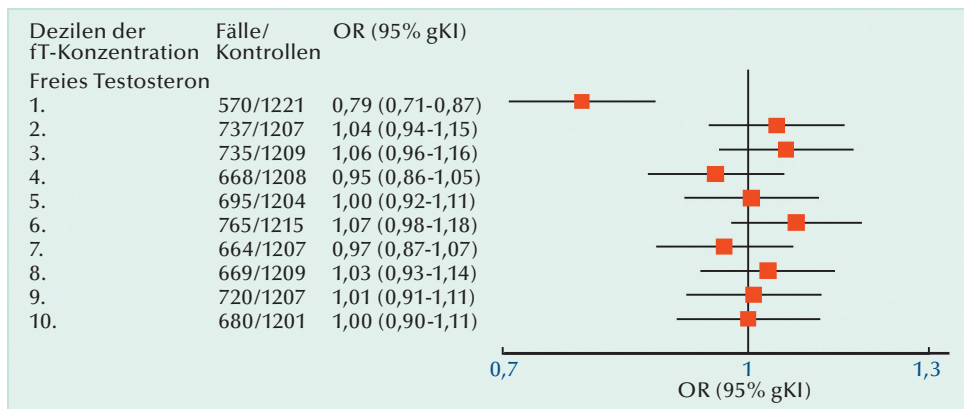


Abb.: Assoziation zwischen dem Risiko für Prostatakrebs insgesamt und studienspezifischen Dezilen der Konzentration an freiem Testosteron (fT). gKI = gleitendes Konfidenzintervall; OR = odds ratio

Watts EL, Appleby PN, Perez-Cornago A, et al. 2018. Low free testosterone and prostate cancer risk: a collaborative analysis of 20 prospective studies. Eur Urol 75:585-594. Endogenous Hormones and Prostate Cancer Collaborative Group, Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ, et al. 2008. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. J Natl Cancer Inst 100:170-83.

Anzeige

Hochrisiko-Prostatakrebs

Gleichwertigkeit der Androgendeprivation bei verkürzter Dauer?

Hinsichtlich der Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit waren Patienten mit lokalisiertem Hochrisiko-Prostatakrebs, bei Kombination der Strahlentherapie mit 36 Monaten ADT gegenüber denen mit nur 18 Monaten ADT nicht im Vorteil. Daher könnte sich die Strahlentherapie mit 18 Monaten ADT bei lokalisiertem Hochrisiko-Prostatakrebs als eine zulässige Therapieoption herausstellen. Die Männer profitierten davon in verschiedenen Domänen der QoL ohne ihre Überlebenswahrscheinlichkeit zu beeinträchtigen.

Patienten mit Hochrisiko-Prostatakrebs (HRPC), die zur Strahlentherapie eine 36-monatige Androgendeprivationstherapie (ADT) erhalten, haben eine längere Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit als mit Strahlentherapie alleine. Allerdings besteht noch Unklarheit über die hinreichende Dauer einer ADT. Da eine langfristige ADT mit Toxizität und beeinträchtigter Lebensqualität verbunden sein kann, werden Untersuchungen unternommen, inwieweit die Gesamtdauer einer ADT begrenzt werden kann, ohne die Therapieergebnisse zu beeinträchtigen. In einer randomisierten Überlegenheitsstudie sollten die Behandlungsergebnisse bei Patienten mit Hochrisiko-Prostatakrebs verglichen werden, die eine Strahlentherapie in Kombination mit entweder 36 oder 18 Monaten erhalten hatten.

Im Zeitraum von Oktober 2000 bis Januar 2008 wurden 630 Patienten mit HRPC randomisiert mit Prostatestrahlentherapie entweder in Kombination mit 36 Monaten ADT (Langarm n=310) oder in Kombination mit 18 Monaten ADT (Kurzarm n=320) behandelt.

Die mediane Dauer der ADT aller Patienten im Langarm betrug 35,4 Monate und 17,9 Monate im Kurzarm.

Nach einem medianen Follow-up von 9,4 Jahren waren 290 Patienten gestorben (147 im Langarm vs. 143 im Kurzarm). Die 5-Jahres-Raten für Gesamtüberleben (OS) betragen 91% bzw. 86%; $p=0,07$. Die entsprechenden 10-Jahres-Raten waren 62% bzw. 62%; $p=0,7$. Die 5- und 10-Jahres-Raten für krankheitsspezifisches Überleben (DSS) waren in Langarm und Kurzarm jeweils vergleichbar.

In der uni- und multivariaten Cox Regressionsanalyse für OS waren nur Alter und Gleason Score >7 statistisch signifikante Prädiktoren des Überlebens. Weder die Dauer

der ADT, T3-T4-Stadium noch PSA >20 ng/ml waren in der Intention-to-treat-Analyse prädiktive Faktoren für OS.

Bei insgesamt 182 Patienten kam es zu biochemischem Versagen (77 im Langarm vs. 105 Kurzarm). Die kumulative Inzidenz des biochemischen Versagens nach 10 Jahren betrug 25% im Langarm und 31% im Kurzarm $p=0,02$. Nur 44 (24%) der Patienten mit biochemischem Versagen erhielten keine zweite ADT (vergleichbare Anteile in beiden Armen). Bei 83 Patienten kam es zur Progression des Prostatakrebses (40 im Langarm vs. 43 im Kurzarm). Fernmetastasen traten ohne Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hauptsächlich im Skelettsystem auf. Die Entwicklung zur Kastrationsresistenz bei 52 Männern betraf 25 im Langarm und 27 im Kurzarm. Die 10-Jahres-Raten des DSS betragen 45% bzw. 39% ($p=0,08$).

Die Analyse der globalen Lebensqualität (QoL) anhand zweier validierter European Organisation for

Research and Treatment of Cancer (EORTC)-Fragebögen ergab für beide ADT-Arme keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,3$). Andererseits waren die Ergebnisse auf sechs von 21 Skalen (physische, emotionale und soziale Funktionen, Fatigue, mit der Hormonbehandlung assoziierte Symptome sowie sexuelle Aktivität) und bei 13 von 55 Punkten (beschwerliches längeres Laufen, während des Tages im Bett bleiben, Schwäche, Gereiztheit, beunruhigt, depressiv, Nähe zur Toilette suchend, Blut im Stuhl, Hitzewallungen, vergrößerte Brüste, an Sex interessiert, sexuell aktiv, Gefallen am Sex) zugunsten des Kurzarms statistisch signifikant ($p < 0,01$).

Ein signifikant höherer Anteil Patienten (58%) im Kurzarm als im Langarm (48%) erlangte einen normalen Testosteronspiegel zurück ($p=0,02$). Red. ◀

Nabid A, Carrier N, Martin A-G, et al. 2018. Duration of androgen deprivation therapy in high-risk prostate cancer: A randomized phase III trial Eur Urol 74:432-441.

Bisherige Studienlage zur ADT-Dauer bei HRPC

Randomisierte Studien der EORTC (2) und RTOG (1) hatten verlängertes OS bei mit Strahlentherapie und 36 bzw. 28 Monaten ADT behandelten HRPC-Patienten verglichen mit keiner ADT [1] oder nur 6 Monaten ADT [2] bzw. 28 vs. 4 Monate ADT [3] zum Ergebnis. Die EORTC-Studienkollektive repräsentierten einen weiter zurückliegenden Rekrutierungszeitraum (2000–2008) und hatten seltener T3–T4-Tumore aber häufiger ei-

nen Gleason Score 8–10 und als obige Patientenkohorte. Der überlegenen biochemischen Kontrolle in den EOTRC-Behandlungsarmen mit 36 Monaten ADT ist wahrscheinlich neben der längeren Dauer des Androgenentzugs auch dem frühzeitigeren Wiederanstieg des Testosterons im Kurzarm zuzuschreiben. Damit waren aber keine signifikanten Vorteile bezüglich der lokalen Rezidivrate, der Krankheitsfreiheit, dem krankheits-

spezifischem Überleben, der Kastrationsresistenz, der Metastasierung oder dem Gesamtüberleben verbunden.

[1] Bolla M, et al. 2010. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomized study. *Lancet Oncol* 11:1066-1073.

[2] Bolla M, et al. 2009. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 360:2516-2527.

[3] Lawton CAF, et al. 2017. Duration of androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: long-term update of NRG oncology RTOG 9202. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 98:296-303.

Prostatakrebs

Testosteron-Status vor der radikalen Prostatektomie als Prädiktor für onkologisches Ergebnis und postoperative erektile Funktion

Die Rolle präoperativer Testosteronspiegel für pathologische und Überlebensresultate bei Prostatakrebs-Patienten, die sich einer radikalen Prostatektomie (RP) unterziehen, wurde teils kontrovers dargestellt. Dabei dominieren allerdings Analysen, die eine Verbindung niedriger Testosteronwerte mit verschlechterter Prognose ergeben haben. Die negative prädiktive Rolle einer niedrigen Testosteron-Konzentration wird mit Theorien wie dem Sättigungsmodell erklärt. Unter Verwendung der in letzter Zeit vor radikalen Prostatektomien an der Klinik regelmäßig durchgeführten Hormonbestimmungen sollte analysiert werden, inwieweit eine Beziehung zwischen Gesamttestosteron (TT) wie auch freiem Testosteron (FT) und der postoperativen Prognose, erektilen Funktion sowie Kontinenz besteht.

Für die Analysen standen Daten von insgesamt 586 Patienten (medianes Alter: 69 Jahre) zur Verfügung. Bestimmungen des TT waren mit einem Chemilumineszenz-Immunoassay vorgenommen worden. Zur Berechnung des FT diente die Formel von Vermeulen. Die postoperative Kontinenz und die erektilen Funktion nach 12 Monaten wurden anhand der Erfordernis von Vorlagen bzw. dem International Index of Erectile Function (IIEF-5)-Score bewertet.

Die mediane TT-Konzentration in der Studienkohorte erreichte 344 ng/dl. Bei 106 Männern lag sie unterhalb 300 ng/dl. Die FT-Konzentration belief sich auf median 6,9 ng/dl. Bei 152 Patienten (25,9%) war sie auf <65 ng/dl abgefallen. In 101 Fällen hatten die Män-

ner sowohl einen niedrige TT- als auch einen niedrigen FT-Wert.

Bei 180 Patienten lag ein pT3-Tumor vor – inklusive 23 Fälle mit Invasion der Samenbläschen. Ein Gleason-Score ≥ 8 betraf 201 Patienten. Positive Schnittränder waren nach 50 Operationen nachweisbar. Bei 250 Lymphadenektomien wurden in 25 Fällen positive Lymphknoten vorgefunden.

Bei 119 Patienten (20,3%) kam es zum biochemischen Rezidiv (BCR). Bei 31 von 39 gestorbenen Patienten war Prostatakrebs die Todesursache. Kaplan-Meier-Kurven ergeben für Patienten mit niedrigem FT ein signifikant erhöhtes BCR-Risiko ($p < 0,001$; **Abb. A**). Zudem besteht bei Patienten mit niedrigem TT der Trend zu vermehrten BCR ($p = 0,058$; **Abb. B**).

In den 12 Monaten nach RP benötigten 69 Patienten täglich eine oder mehrere Vorlagen. Weder TT noch FT standen in Beziehung zur Inkontinenz ($p = 0,41$ bzw. $p = 0,78$).

Die Anzahl der Patienten mit zufriedenstellender erektiler Funktion vor der RP war 12 Monate nach der Operation von 376 (64,2%) auf 197 (33,6%) abgesunken. Patienten mit niedrigem TT hatten präoperativ häufiger ED. Dagegen stand niedriges FT mit post-operativer ED in Verbindung ($p < 0,001$). Darüber hinaus wurden signifikante Beziehungen der postoperativen ED mit Tumorstadium und Gleason-Score ermittelt.

Red. ◀

Li T, Sun X, Chen L, et al. 2019. Free testosterone value before radical prostatectomy is related to oncologic outcomes and post-operative erectile function. BMC Cancer PMC6339281.

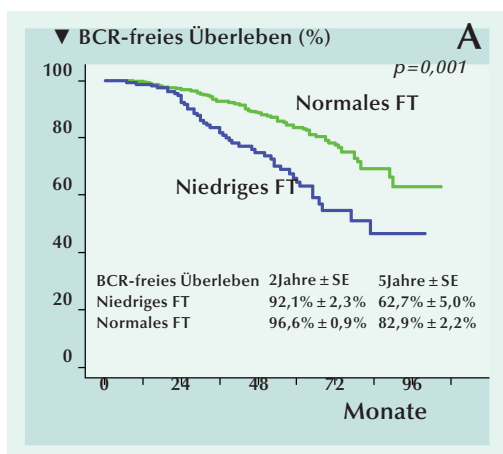


Abb. A: Kaplan-Meier-Kurven des Anteils Männer frei von biochemischem Rezidiv (BCR) gesondert nach normalem oder niedrigem Spiegel an freiem Testosteron (FT).

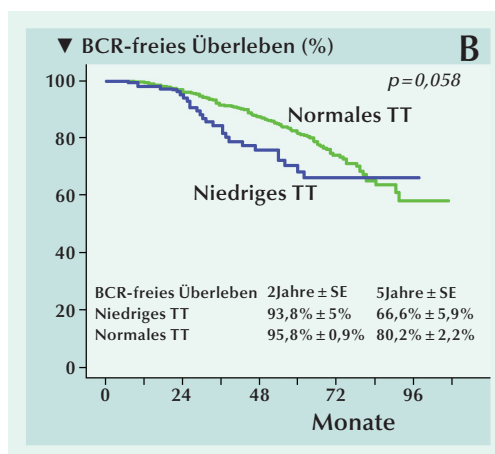


Abb. B: Kaplan-Meier-Kurven des Anteils Männer frei von biochemischem Rezidiv (BCR) gesondert nach normalem oder niedrigem Spiegel an Gesamttestosteron (TT).

Für Prostatakrebs-Patienten, die sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen hatten, war insbesondere eine präoperative niedrige Konzentration des freien Testosterons mit ungünstigen pathologischen Befunden, biochemischem Rezidiv und postoperativer ED verbunden.

Prostatakrebs-Prognose

Expressionsstatus einzelner Gene versus kommerzieller genomischer Test

Anhand des PTEN-Status lässt sich eine vergleichbar verlässliche Prognose des Risikos für Metastasierung oder prostatakrebs-spezifische Mortalität nach radikaler Prostatektomie wie mit einem kommerziellen auf RNA-Amplifizierung basierenden Zellzyklus-Progression (ZZP)-Assay stellen.

Um das Krankheitsergebnis bei Prostatakrebs verlässlich einschätzen zu können, wurden etliche molekulare Assays entwickelt. Neben diesen auf extrahierter und amplifizierter Tumor-RNA basierenden kommerziellen Gen-Panels besteht auch die Möglichkeit, direkt bei der pathologischen Begutachtung einzelne prognostisch bedeutsame Gene, die an der Pathogenese von Prostatakrebs beteiligt sind, mittels Immunhistochemie (IHC) nachzuweisen. In diesem Zusammenhang stellte eine Forschergemeinschaft die Hypothese auf, dass beide Prädiktionsstrategien nach radikaler Prostatektomie gleichwertig differenzierte Krankheitsergebnisse liefern würden. Der prognostische Nutzen bereits validierter IHC-Marker sollte gegenüber dem Zellzyklus-Progression (ZZP)-Score eines 31-Gen-Assays verglichen werden.

Aus der urologischen Ergebnis-Datenbank der University of California San Francisco wurden Männer mit lokalisiertem Prostatakrebs identifiziert, die sich der radikalen Prostatektomie unterzogen hatten. Die Auswahl wurde auf Patienten mit einem ZZP-Assay begrenzt. Sie hatten der klinischen Validierung des ZZP-Gen-Panels aus 31 gegenüber 15 Haushaltsgenen gedient. Die immunhistochemische Bestimmung des Expressionsstatus von PTEN, Ki-67 und ERG wurde mit einem Gewebe-Microarray durchgeführt.

Die Kohorte bestand aus 424 radikal prostatektomierten Patienten (median 59 Jahre alt) mit ZZP- und IHC-Analyse. Ihre mediane Nachverfolgungszeit betrug 114 Monate. Mehrheitlich hatten die Patienten niedrige pathologische Gleason

Scores (16% \geq Gleason-Grad-Gruppe 3). Bei 75% wurde pathologisch ein organbegrenzter Tumor (pT2) nachgewiesen. Bis zum letzten Follow-up waren insgesamt 61 Männer gestorben. Die mediane Dauer bis zum Tod betrug 153 Monate. Bis 10 Jahre nach der radikalen Prostatektomie trat bei 27% (104 Ereignisse) ein biochemisches Rezidiv auf und in 4% der Fälle (13 Ereignisse) kam es zur Metastasierung oder prostatakrebs-spezifischer Mortalität (PCSM).

Den Verlust der Phosphatase PTEN (Phosphatase und Tensin Homolog) betrafen 19%, eine hohe Expression des Proliferationsmarkers Ki-67 52% und die Expression des Transkriptionsregulators ERG 42% der Patienten. Auf 21 Patienten (5%) traf alles dreies (PTEN-Verlust, hohes Ki-67 und ERG⁺) zu. Der mediane ZZP-Score betrug $-0,33$. Zwischen den ZZP-Scores und dem Cancer of the Prostate Risk Assessment Scores (CAPRA-S) wie auch dem Ki-67-Expressionsgrad bestand eine schwache Korrelation ($p < 0,01$ bzw. $p = 0,01$). Der Ki-67-, PTEN- und ERG-Status waren mit CAPRA-S nicht signifikant korreliert.

Nach 10 Jahren waren bei 2% der Patienten ohne PTEN-Verlust entweder PCSM oder Metastasierung eingetreten. In der Gruppe Patienten mit PTEN-Verlust waren es dagegen 14% (Abb.). Die Überexpression von Ki-67 und ERG-Positivität waren in univariater Analyse mit der Zeit bis zum Rezidiv oder

Metastasierung/PCSM nicht signifikant korreliert.

In univariater Analyse war der PTEN-Verlust mit dem Risiko der Metastasierung/PCSM assoziiert (Hazard Ratio [HR]: 5,20). Es bestand ein Zusammenhang des ZZP-Scores sowohl mit Rezidivierung (HR: 2,35) als auch mit Metastasierung/PCSM (HR: 2,55). Nach Adjustierung für CAPRA-S blieb der PTEN-Verlust unabhängig mit Metastasierung/PCSM (HR: 5,26) assoziiert. In ähnlicher Weise blieb der ZZP-Score in Modellen unter Einbeziehung von CAPRA-S unabhängig mit dem Rezidivrisiko (HR: 1,51) und Metastasierung/PCSM (HR: 2,15) assoziiert.

Der c-Index des Modells mit PTEN-Status und CAPRA-S war dem des Modells mit ZZP und CAPRA-S gleichwertig (0,80 bzw. 0,81). Zur Prädiktion des Risikos für Metastasierung oder PCSM sind beide daher ähnlich gut geeignet. Durch Einbeziehung der Expression von Ki-67 und des ERG-Status verbesserte sich der c-Index relativ zu CAPRA-S und PTEN alleine nicht. Auch die Triade PTEN-Verlust, hohe Ki-67-Expression und ERG-Positivität führte zu keiner exakteren Vorhersage als mit dem PTEN-Status alleine. Red. ◀

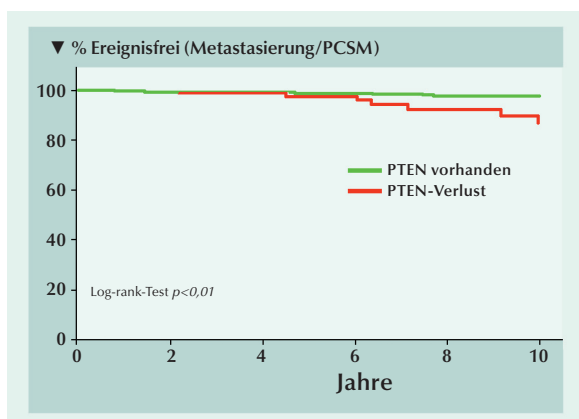


Abb.: Kaplan-Meier-Plots: Freiheit von Metastasierung/PCSM (Prostatakrebs spezifische Mortalität) nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit vom PTEN-Verlust.

Leapman MS, Nguyen HG, Cowan JE, et al. 2018. Comparing prognostic utility of a single-marker immunohistochemistry approach with commercial gene expression profiling following radical prostatectomy. Eur Urol 74:668-675.

Hochrisiko-Prostatakrebs

Effektivität einer Androgendeprivationstherapie bei Tumoren mit einem Gleason-Score 8 versus Gleason-Score 9–10

Patienten mit Hochrisiko-Prostatakrebs (HRPC) haben bekanntermaßen verbesserte Überlebensresultate, wenn sie neben der externen Strahlentherapie (EBRT) noch eine Androgendeprivationstherapie (ADT) erhalten. Als mit hohem Risiko-behaftet gelten dabei Tumore mit einem Gleason Score von 8–10 (ISUP-Grad-Gruppe 4 und 5). Andererseits gibt es Anhaltspunkte für die Hypothese, dass der Überlebensbenefit einer ADT bei Tumoren mit einem Gleason Score von 9–10 deutlich geringer ist als bei Tumoren mit einem Gleason Score von 8. Diesbezüglich wurde die Auswirkung einer ADT auf das Gesamtüberleben (OS) bei Patienten mit Gleason Score 8 versus Gleason Score 9–10 verglichen.

In der Kohortenstudie wurden HRPC-Fälle der Jahre 2004 bis 2012 aus der National Cancer Database analysiert. Hierfür standen Daten von 20.139 Männern mit lokalisiertem oder lokal fortgeschrittenem Prostatakrebs (Gleason Score 8–10) zur Verfügung, die eine EBRT erhalten hatten.

In multivariater Analyse war das OS für Patienten mit einem Gleason Score 8 bei Erhalt einer ADT signifikant verbessert (adjustiertes Hazard Ratio [AHR]: 0,78, $p < 0,001$).

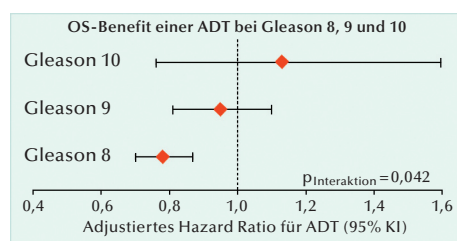
Im Gegensatz dazu erreichten Patienten mit einem Gleason Score 9–10 mit einer ADT keine verbesserte OS (AHR: 0,96, $p = 0,6$).

In multivariater Analyse ergab sich für die Assoziation zwischen ADT und OS eine AHR von 0,78 ($p < 0,001$) bei Gleason Score 8, von 0,95 ($p = 0,5$) bei Gleason Score 9 und von 1,13 ($p = 0,5$) bei Gleason Score 10 (Abb.).

Die 5-Jahres-Überlebensraten der Patienten mit und ohne ADT betragen bei Gleason Score 8, 9 und 10

86% vs. 82%, 81% vs. 80% bzw. 74% vs. 77%. Red. ◀

Yang DD, Mahal BA, Muralidhar V, et al. 2019. Androgen deprivation therapy and overall survival for Gleason 8 versus Gleason 9–10 prostate cancer. Eur Urol 75:35–41.



Signifikanten Überlebensvorteilen einer ADT bei Patienten mit Gleason 8-Tumoren, steht ein deutlich geringerer Überlebensbenefit für Patienten mit einem Gleason Score 9–10 gegenüber.

Hilft sich abstrampeln dabei, das Prostatakrebsrisiko zu senken?

Verhaltensbedingte Faktoren, die sich auf das Risiko auswirken, an Prostatakrebs (PCa) zu erkranken, bieten die Möglichkeit, der häufigsten Krebserkrankung bei Männern aktiv entgegenzuwirken. Aktuell sollten Beziehungen zwischen langfristiger körperlicher Aktivität und dem Risiko, an PCa gesondert nach klinischen Merkmalen (Stadium, Malignität und Letalität) und molekularem Subtyp (TMPRSS2:ERG) zu erkranken, prospektiv untersucht werden.

Die Analyse im Rahmen der Health Professionals Follow-up Study umfasste Daten von 49.160 Männern, die anhand validierter Fragebögen Angaben zu gesamt- und intensiver körperlicher Aktivität gemacht hatten. Die Aktivitäten wurden jeweils als metabolisches Äquivalent (MET)-h/Woche quantifiziert.

Männer in den höheren Quintilen der körperlichen Aktivität waren jünger, hatten einen niedrigeren BMI, waren häufiger Nichtraucher, häufiger Multivitamin-Anwender und hatten zwischen 1994 und 2010 häufiger PSA-Tests als die Männer in den niedrigeren Quintilen.

Zwischen 1986 und 2012 trat bei 6.411 Männern PCa neu auf; da-

von 603 mit fortgeschrittener und 888 mit letaler Krankheit. In keiner der klinischen Subgruppen bestand eine signifikante Assoziation zwischen der Gesamtaktivität und dem PCa-Risiko. Aber Männer in der höchsten Quintile intensiver Aktivität hatten unabhängig von ihrer Beteiligung am PSA-Screening ein um 30% geringeres Risiko für fortgeschrittenen PCa und ein um 25% geringeres Risiko für letalen PCa als Männer in der untersten Quintile. Eine Reduktion des PCa-Risikos insgesamt ließ sich nur bei Männern mit PSA-Screening und intensiven Aktivitäten ermitteln (oberste vs. unterste Quintile, HR: 0,83).

Bei 945 Fällen wurde immunohistochemisch auf ERG-Expressi-

on getestet (48% ERG-positiv). Es bestanden bei beiden ERG-Subtypen keine signifikanten Beziehung zwischen der Gesamtaktivität und dem PCa-Risiko. Andererseits hatten Männer in der obersten Quintile intensiver körperlicher Aktivität gegenüber jenen in der untersten Quintile ein um 29% geringeres Risiko für ERG-positiven PCa. Keine signifikante Risikoassoziation ließ sich zwischen intensiver körperlicher Aktivität und ERG-negativem PCa nachweisen. Red. ◀

Pernar CH, Ebot EM, Pettersson A, et al. 2018. A Prospective study of the association between physical activity and risk of prostate cancer defined by clinical features and TMPRSS2:ERG. Eur Urol doi: 10.1016/j.eururo.2018.09.041. [Epub ahead of print].

Die Ergebnisse der prospektiven Kohortenanalyse lassen eine mäßige, inverse Assoziation zwischen langfristiger intensiver körperlicher Aktivität und dem Risiko, an fortgeschrittenem und letalem Prostatakrebs zu erkranken, erkennen. Auch eine Verringerung des Risikos für PCa mit der TMPRSS2:ERG-Genfusion wird erst mit sehr intensiver körperlicher Aktivität erreicht.

»Primärer« und »sekundärer« MIBC

Genomische Unterschiede als Basis für ungleiche Ergebnisse einer Cisplatin-basierter neoadjuvanter Chemotherapie

Patienten mit sekundärem MIBC haben gegenüber Patienten mit primärem MIBC bei neoadjuvanter Chemotherapie ungünstigere klinische Ergebnisse. *ERCC2*-Mutationen, durch die eine erhöhte Cisplatin-Sensitivität zu erwarten ist, kamen in primärem MIBC erheblich reichlicher als in sekundärem MIBC vor.

Empfohlener Behandlungsstandard bei primärem muskelinvasivem Blasenkarzinom (MIBC) ist die radikale Zystektomie (RZ) mit beidseitiger pelviner Lymphadenektomie. Bei Patienten, die für Cisplatin in Frage kommen, sollte dem eine neoadjuvante Chemotherapie (NAC) vorausgehen. Allerdings ist nicht bekannt, ob das auch eine adäquate Behandlungsstrategie für Patienten sein kann, die nach Behandlung eines zuvor nicht-muskelinvasiven Tumors mit dem Upstaging zum muskelinvasiven Tumor konfrontiert sind (sekundärer MIBC). Aktuell sollte erforscht werden, ob zwischen primärem und sekundärem MIBC, das mit NAC und radikaler Zystektomie behandelt worden ist, klinische und genomische Unterschiede bestehen.

Von allen Patienten mit Blasenkrebs, die sich zwischen Mai 2001 und Juli 2015 am Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) der radikalen Zystektomie unterzogen hatten, waren 288 mit klinischem T2-4aN0M0-MIBC urothelialer Histologie (245 primäre und 43 sekundäre MIBC), die drei bis vier Zyklen einer Cisplatin-basierten NAC erhalten hatten und allen Einschlusskriterien der Analyse entsprachen. Die demographischen Merkmale dieser Kohorte entsprechen denen anderer NAC-behandelter MIBC-Kohorten.

Ein niedriges klinisches Tumorstadium vor der Behandlung war mit verbessertem NAC-Ansprechen assoziiert. Während des medianen Follow-up von vier Jahren starben 103 Patienten aus jedweder Ursache – 83 davon blasenkrebsbezogen.

Bei den Patienten mit sekundärem MIBC waren die Raten an pathologischem Ansprechen nach NAC sowohl in univariater (26% vs. 45%; $p=0,02$) als auch in multivariater Analyse (Odds Ratio: 0,4; $p=0,02$) geringer als die bei denen mit primärem MIBC. Des Weiteren war sekundärer MIBC in univariater Analyse mit signifikant ungünstiger rezidivfreier Überlebensdauer (RFS; $p<0,001$), krebspezifischem Überleben (CSS; $p=0,004$) und Gesamtüberlebensdauer (OS; $p=0,006$) assoziiert (Abb.). In multivariater Analyse mit Adjustierungen für Alter, Geschlecht, T-Stadium und adjuvante Chemotherapie blieb die Assoziation für RFS ($p=0,007$) und OS ($p=0,048$) signifikant – für CSS trendmäßig signifikant ($p=0,054$).

Um zu überprüfen, ob genomische Unterschiede der Tumore die

abweichenden klinischen Ergebnisse und die differierende Chemosensitivität bei Patienten mit primärem und sekundärem MIBC erklären können, wurde eine separate retrospektive Kohorte Blasenkrebs-Patienten (330 primäre und 55 sekundäre MIBC) analysiert, in deren Tumoren mittels Next-Generation-Sequencing hinsichtlich Unterschiede der Alterationshäufigkeit in vier zuvor mit NAC-Ansprechen in Verbindung gebrachten Genen (*ERCC2*, *ATM*, *FANCC* und *RB1*) gefahndet worden war. Die Befunde wurden bei einer unabhängigen Validierungskohorte mit 94 MIBC-Patienten bestätigt, bei denen am MSKCC eine prospektive zielgerichtete Sequenzierung des Exoms vorgenommen wurde.

Die genomische Analysen Chemotherapie-näiver Gewebeproben lässt erkennen, dass eher primäre MIBC als sekundäre MIBC deletäre somatische *ERCC2*-Missense-Mutationen aufweisen, von denen auf eine Sensitivierung gegenüber Cisplatin-basierter Chemotherapie geschlossen werden kann. Das Überwiegen der *ERCC2*-Mutationen in primärem MIBC traf sowohl auf die Entdeckungskohorte als auch auf die Validierungskohorte zu (10,9% vs. 1,8%; $p=0,04$) bzw. (15,7% vs. 0%; $p=0,03$). Red. ◀

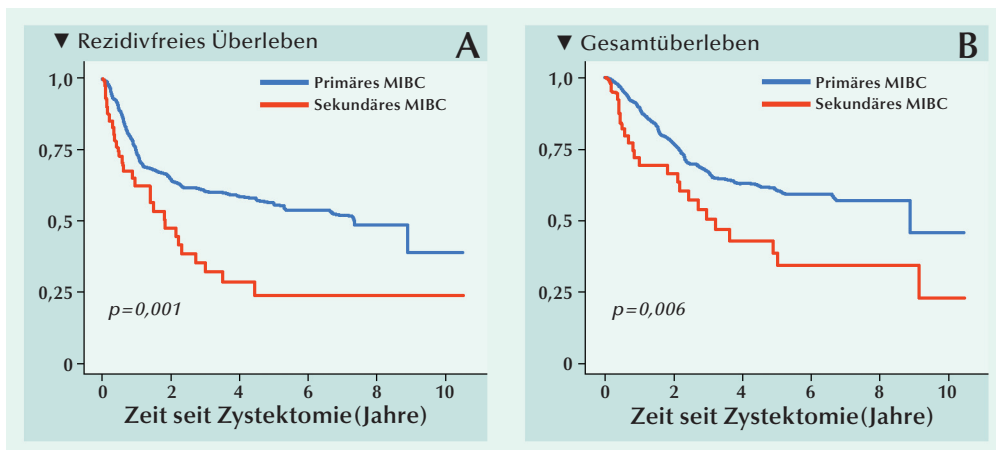


Abb.: Rezidivfreies Überleben (A) und Gesamtüberleben (B) bei Patienten mit primärem und sekundärem MIBC, die nach neoadjuvanter Chemotherapie radikal zystektomiert wurden. MIBC = muskelinvasives Blasenkarzinom.

Pietzak EJ, Zabor EC, Bagrodia A, et al. 2019. Genomic differences between "primary" and "secondary" muscle-invasive bladder cancer as a basis for disparate outcomes to cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy. Eur Urol 75:231-239.

Organbegrenztes vs. organüberschreitendes Blasenkarzinom

Tumorinfiltrierende Lymphozyten reflektieren unterschiedliche klinische Ergebnisse nach radikaler Zystektomie

Den CD8-Rezeptor exprimierende tumorinfiltrierende Lymphozyten (TILs) sind ein äußerst bedeutsamer Bestandteil der zellvermittelten Immunität. Ihr Vorkommen wirkt sich bei zahlreichen Tumorarten positiv auf das onkologische Ergebnis aus. Über die Bedeutung CD8-positiver TILs in organbegrenzten und organüberschreitenden Urothelkarzinomen der Harnblase wurde bislang nicht berichtet. Diesbezüglich wurden in nach radikaler Zystektomie konservierten Gewebeproben von organbegrenzten und organüberschreitenden Blasenkarzinomen die Dichte der CD8⁺-TILs immunhistochemisch bestimmt und der Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben der Patienten analysiert.

In archivierten Tumorblöcken von radikal zystektomierten Patienten mit organbegrenztem oder organüberschreitendem Urothelkarzinom der Harnblase wurde das Vorliegen CD8-positiver TILs mittels immunhistochemischer (IHC) Färbung analysiert. Je nach dem Anteil positiv markierter Zellen an der Gesamtzahl Zellen wurde für die CD8⁺-TIL ein IHC-Score von 0 bis 3 festgelegt: 0 (<1%), 1 (≥1%), 2 (≥5%) oder 3 (≥10%). Mit dem IHC-Score 0 wurde die Probe als CD8-negativ gewertet.

Patienten mit organüberschreitendem Urothelkarzinom (47 Männer, 4 Frauen) und Patienten mit organbegrenztem Urothelkarzinom (64 Männer, 11 Frauen) waren bei der radikalen Zystektomie median 63 bzw. 60 Jahre alt. Das

mediane Follow-up betrug 30,5 (0,2–129,6) bzw. 51,8 (0,3–139,7) Monate. CD8⁺-TILs waren sowohl intratumoral als auch in der Tumorpheripherie angesiedelt. Hauptsächlich waren sie in der Tumormikroumgebung konzentriert.

Sowohl bei organbegrenztem wie auch bei organüberschreitendem Krebs bestand keine Assoziation zwischen CD8⁺-TILs und Alter, Geschlecht, Kerngrad wie auch Erhalt einer adjuvanten oder neoadjuvanten Chemotherapie. Bei organbegrenzten Tumoren fanden sich CD8⁺-TILs häufiger in pTa- und pT1- als in pT2-Tumoren ($p=0,033$). Keine Assoziationen zwischen CD8⁺-TILs und pT-Stadium oder pN-Stadium ließ sich bei organüberschreitender Krankheit feststellen.

Im Kollektiv aller 126 Blasenkrebs-Patienten bestand keine signifikante Assoziation zwischen CD8⁺-TILs und dem Gesamtüberleben nach der radikalen Zystektomie ($p=0,9$). Bei den 51 Patienten mit organüberschreitender Krankheit war Positivität der CD8⁺-TILs mit verlängertem Gesamtüberleben korreliert (**Abb. A**). Im Gegensatz dazu war sie bei den 75 Patienten mit organbegrenzter Krankheit mit verkürzttem Gesamtüberleben assoziiert (**Abb. B**). In multivariater Analyse waren CD8⁺-TILs sowohl in organbegrenzter als auch in organüberschreitender Krankheit ein unabhängiger prognostischer Prädiktor. Bei organbegrenzter Krankheit hatten Patienten ohne CD8⁺-TILs eine günstigere Prognose als Patienten mit CD8⁺-TILs (relatives Risiko [RR]: 0,212; $p=0,004$). Bei organüberschreitender Krankheit war es umgekehrt (RR: 2,397; $p=0,042$).

In Kaplan-Meier-Plots des Gesamtüberlebens bei allen 126 Blasenkrebs-Patienten zusammengefasst gesondert nach den IHC-Scores 1&2&3 vs. IHC-Score 0 sowie den IHC-Scores 0&1 vs. IHC-Scores 2&3 ließ sich keine signifikante Assoziation zwischen CD8⁺-TILs und dem Gesamtüberleben herstellen. *Red. ◀*

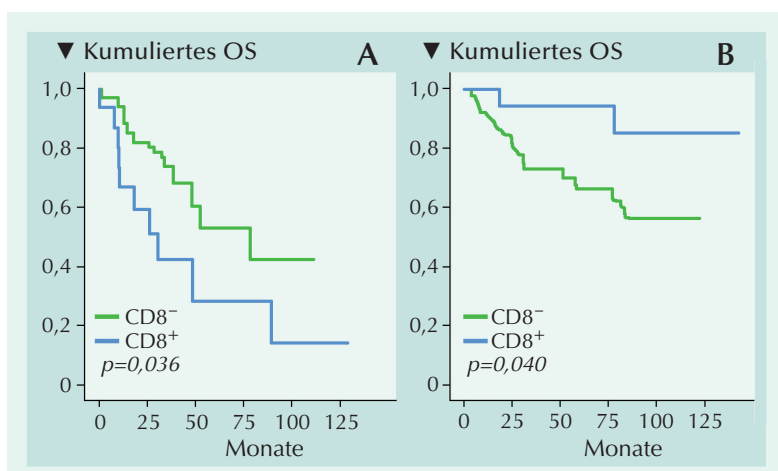


Abb. 2: Kaplan-Meier-Plots des kumulierten Gesamtüberlebens (OS) gesondert nach CD8-Status. In einer Kohorte Patienten mit organüberschreitendem Urothelkarzinom (A) war das Vorhandensein von CD8-Lymphozyten (≥1% immunhistochemisch markierte CD8⁺-Zellen) mit verlängertem OS assoziiert. Dagegen war CD8⁺ in einer Kohorte mit organbegrenztem Urothelkarzinom (B) mit verkürzttem OS assoziiert.

Zhang S, JWang J, Zhang X, Zhou F, 2017. Tumor-infiltrating CD8+ lymphocytes predict different clinical outcomes in organ- and non-organ-confined urothelial carcinoma of the bladder following radical cystectomy. PeerJ 5:e3921.

Blasenkrebsrisiko für Prostatakrebs-Patienten nach radikaler Prostatektomie oder externer Strahlentherapie

Bei Patienten, die eine Prostatakrebs-Therapie mit externer Strahlentherapie erhalten hatten, haben gegenüber radikal prostatektomierten Männern ein statistisch signifikant um 72% erhöhtes Risiko, innerhalb von fünf Jahren an einem zweiten primären Blasenkarzinom zu erkranken. Dieser Aspekt sollte bei der Therapieberatung von Patienten mit klinisch lokalisiertem Prostatakrebs angesprochen werden.

Für Patienten mit einem lokalisiertem Prostatakarzinom lassen sich sowohl bei Behandlung mit radikaler Prostatektomie als auch mit externer Strahlentherapie (EBRT) langfristige Überlebensaussichten realisieren. Andererseits wurde die Therapiewahl hinsichtlich unterschiedlicher Einflüsse auf die Entwicklung eines Sekundärkarzinoms der Blase und des Rektums bisher kaum untersucht. Anhand von Fällen aus der US-Krebsstatistik wurde analysiert, inwieweit radikale Prostatektomie und externe Strahlentherapie mit dem Folgerisiko, an einem Blasenkarzinom (BCa) und/oder Rektumkarzinom (RCa) zu erkranken, im Zusammenhang stehen.

In der Surveillance, Epidemiology, and End Results Medicare (SEER)-Datenbank wurden insgesamt 84.397 Patienten (<65 Jahre alt) mit der Diagnose eines lokalisierten Prostatakarzinoms identifiziert, die in den Jahren zwischen 1988 und 2009 entweder mit radikaler Prostatektomie oder externer Strahlentherapie behandelt worden sind. Insgesamt 15.233 Fälle (18%) wurden über >10 Jahre nachverfolgt. In dem Studienkollektiv waren insgesamt 1.660 Männer an einem Sekundärkrebs der Blase oder des Rektums erkrankt (1.238 BCa und 432 RCa). Die Nachverfolgung für Fälle, die weder BCa noch RCa entwickelten, erstreckte sich über 68 bzw. 69 Monate.

In der allgemeinen Bevölkerung betragen die Erkrankungsraten für pelvine Karzinome, Blasenkrebs und Rektumkarzinome im Fünfjahreszeitraum 1,42%, 1,06% bzw. 0,37%. Im 10-Jahreszeitraum ist in etwa mit einer Verdopplung zu rechnen.

Unter den ehemaligen PCa-Patienten wurden nach 5 Jahren bei

den mit radikaler Prostatektomie oder externer Strahlentherapie behandelten Männern kumulierte Blasenkrebs-Inzidenzraten von 0,75% bzw. 1,26% ermittelt. Die entsprechenden 10-Jahres-Inzidenzraten waren 1,63% bzw. 2,34% (Abb. 1; $p < 0,001$). Für Rektumkarzinome unterschieden sich die kumulierten Inzidenzraten nach 5 und 10 Jahren nicht signifikant ($p = 0,4$). Sie entsprachen etwa denen in der allgemeinen Bevölkerung.

Bei radikal prostatektomierten Patienten erreichten die kumulierten 3- und 5-Jahresraten der BCa-Inzidenz 0,41% bzw. 0,98% im Zeitraum zwischen 1988 und 1990 und 0,42% bzw. 0,75% zwischen 2006 und 2008. Die extern bestrahlten Patienten hatten entsprechend BCa-Inzidenzraten von 0,59% bzw. 1,05% (1991 – 1993) und 0,70% bzw. 1,18% (2006 – 2008) (Abb. 2).

Die kumulierten 3- und 5-Jahres-RCa-Inzidenzraten betragen bei prostatektomierten Patienten 0,16% bzw. 0,49% (1988 – 1990) und 0,15% (2006 – 2008). In der

Kohorte extern bestrahlter Patienten waren die kumulierten 3- und 5-Jahres-RCa-Inzidenzraten 0,33% bzw. 0,52% (1991 – 1993) und 0,16% (2006 – 2008).

In multivariablen Regressionsanalysen des konkurrierenden Risikos, war die Wahrscheinlichkeit für mit EBRT behandelte Patienten, an einem zweiten primären Krebs zu erkranken, signifikant erhöht (Hazard Ratio [HR]: 1,27, $p < 0,001$). Ebenfalls signifikant erhöht war das Risiko für die Entwicklung von Blasenkrebs (HR: 1,35, $p < 0,001$). Kein erhöhtes Risiko ergab sich für RCa ($p = 0,4$). Wurden in die Analyse nur Patienten mit zumindest sechs Monaten Follow-up eingeschlossen, waren die Ergebnisse weitgehend vergleichbar. Gleiches galt, wenn im Gesamtkollektiv nur diejenigen Patienten ausgeschlossen wurden, bei denen ein Zweitumor weniger als sechs Monate nach der PCa-Therapie diagnostiziert worden war.

Das in multivariater Analyse bei Behandlung mit EBRT ermittelte erhöhte Risiko für BCa (HR: 1,35) galt für Raucher und Nichtraucher gleichermaßen sowie für alle Altersklassen bis 80 Jahre. Erst bei Patienten >80 Jahre hatte die Art der PCa-Therapie keinen Einfluss auf die Entwicklung eines Zweitumors. Bezüglich RCa ergaben sich in multivariablen Analysen in keiner Gruppe Unterschiede. Red. ◀

Moschini M, Zaffuto E, Karakiewicz PI, et al. 2019. External beam radiotherapy increases the risk of bladder cancer when compared with radical prostatectomy in patients affected by prostate cancer: a population-based analysis. Eur Uro 75:319-328.

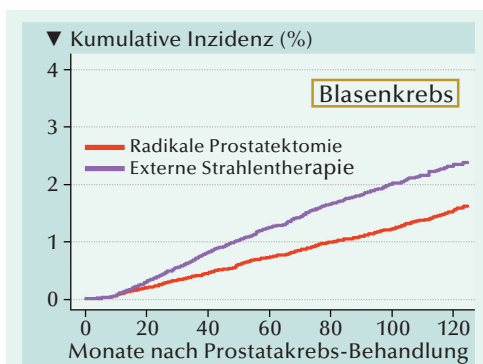


Abb. 1: Kumulative Inzidenzraten von Blasenkrebs bei bestrahlten und prostatektomierten Patienten.

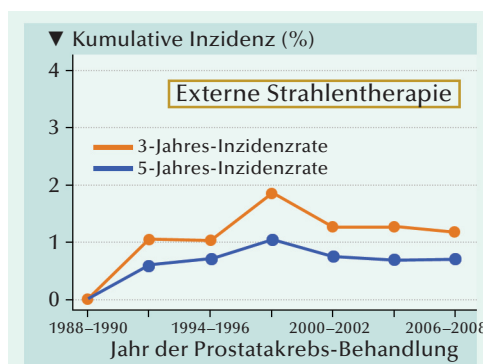


Abb. 2: Drei- und 5-Jahresrate der Blasenkrebs-Inzidenz bei mit EBRT behandelten Patienten.

Blasenkrebs

Wirksamkeit der BCG-Therapie durch reichlich normale und PD-L1-exprimierende regulatorische T-Zellen begrenzt?

Die intravesikale Instillation von *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) gilt bei nicht-muskulinvasivem Blasenkrebs (NMIBC) seit langer Zeit als Standardbehandlung. Ihre therapeutische Wirksamkeit ist untrennbar mit einer Reihe immunologischer Komponenten verknüpft. Hierzu gehört das lokale Gleichgewicht zwischen T-Lymphozyten und myeloiden Suppressorzellen, wobei Patienten, bei denen erstere überwiegen, besser auf die BCG-Therapie ansprechen. Andererseits können die T-Zellen selbst Subpopulationen von immunsuppressiven Zellen enthalten. Im Urin umfasst die Identifizierung infiltrierter T-Zellen sowohl herkömmliche regulatorische T-Zellen (Tregs) als auch eine neu beschriebene Untergruppe regulatorischer T-Zellen, die den Immunmarker PD-L1 exprimieren (PD-L1⁺-Tregs). Während hohe Spiegel normaler Tregs bei NMIBC-Patienten als mit BCG-Versagen im Zusammenhang stehend beschrieben wurden, sind PD-L1 exprimierende Tregs diesbezüglich zuvor nicht untersucht worden. In einer prospektiven Studie wurde die mutmaßliche Rolle herkömmlicher Tregs und PD-L1⁺-Tregs bei 17 mit BCG behandelten Blasenkrebs-Patienten ausgelotet.

Mittels Durchflusszytometrie wurde bei Patienten mit einem Urothelkarzinom der Blase unter einer BCG-Therapie und bei gesunden Probanden der Anteil normaler Tregs in mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC) bestimmt. Bei jeder der sechs BCG-Behandlungen wurden mehr als eine Stunde vor und ca. vier Stunden nach der Instillation Urinproben gesammelt. Bei ausreichender Ausbeute an urinären Zellen folgte die Durchflusszytometrie.

PD-L1⁺-Tregs ließen sich im Blut der Probanden und der Blasenkrebs-Patienten nicht eindeutig nachweisen. Dagegen traten sie bei Patienten während der BCG-Behandlung im Urin in hohem, allerdings vari-

ierendem Umfang auf. Anders als normale Tregs waren PD-L1⁺-Tregs in Urinproben nach der BCG-Therapie höher als in Proben vor der BCG-Instillation.

Während der BCG-Therapie machten herkömmliche Tregs und PD-L1⁺-Tregs einen beträchtlichen Anteil der im Urin vorhandenen T-Lymphozyten aus. Das führte zu der Frage, ob sich die Dichte dieser immunregulatorischen Zellen bei Patienten mit früherem oder späterem Tumorrezidiv nach der BCG-Behandlung unterscheidet. Um das festzustellen, wurde die Dauer des rezidivfreien Überlebens nach der BCG-Behandlung während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten prospektiv verfolgt. Dabei zeigte sich allerdings, dass weder der Spiegel

an normalen Tregs noch der Spiegel der PD-L1⁺-Tregs signifikanten prognostischen Wert hatte. Daher wurde ein "urinärer immunosuppressiver (IS)-Score" aus normierten Werten beider Untergruppen berechnet. Bei Patienten mit pTa- oder pT1-Tumoren wurden vergleichbare IS-Scores ermittelt. Ein hoher IS-Score war mit signifikant verkürztem rezidivfreiem Überleben assoziiert (median 3,5 Monate, bei Patienten mit niedrigem IS-Score noch nicht erreicht; **Abb.**)

Die Expression der PD-L1 wird normalerweise den Tumorzellen oder antigenpräsentierenden Zellen zugeschrieben, die damit ein inhibierendes Signal an die PD-1 exprimierenden T-Zellen senden. Die aktuellen Ergebnisse zeigen aber, dass unter einer BCG-Therapie auch T-Zellen selbst als eine Quelle von PD-L1 in Frage kommen. Interessanterweise hatten immunhistochemische Markierungen auf Tumorgewebe erkennen lassen, dass die PD-L1-Expression der Immunzellen, aber nicht die der Tumorzellen, mit dem klinischen Ansprechen auf PD-L1-Blockade bei MIBC-Patienten assoziiert war (Powles T, et al. 2014. *Nature* 515:558). **Red.** ◀

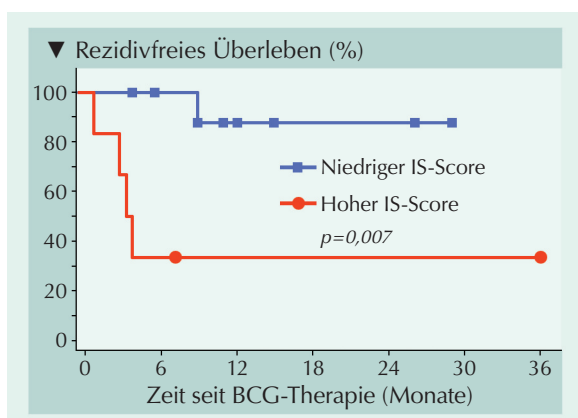


Abb.: Kaplan-Meier-Plot des rezidivfreien Überlebens bei Patienten mit hohem versus niedrigem IS-Score.

Chevalier MF, Schneider AK, Cesson V, et al. 2018. Conventional and PD-L1-expressing regulatory T cells are enriched during BCG therapy and may limit its efficacy. *Eur Urol* 74:540-544.

Muskelinvasiver Blasenkrebs

Prädiktive Rolle des Immunscore nach radikaler Zystektomie

Der Immunscore hat das Potenzial eines Prädiktors für das klinische Ergebnis nach Zystektomie. Deutliches Immunansprechen am Tumorrand steht unabhängig mit einer vorteilhafteren Dauer an Krankheitsfreiheit und Gesamtüberleben im Zusammenhang. Die Ergebnisse dieser internationalen Validierung könnten zur Einführung des Immunscores als neuer Bestandteil der Klassifizierung von Krebs mit der Bezeichnung TNM-I (TNM-Immun) führen.

Bei Patienten mit muskelinvasivem Blasenkrebs (MIBC) kann das postoperative Ergebnis nach radikaler Zystektomie auch bei gleichem histologischen Tumorstadium deutlich variieren. Prognostische Einschätzungen mit den üblichen Klassifizierungsmethoden sind aber eher unbefriedigend. Diesbezüglich könnte die immunzytologische Diagnostik entscheidende Erkenntnisse liefern. Denn bei etlichen Krebsarten haben Tumor-infiltrierende Lymphozyten (TILs) entscheidenden Einfluss auf das Krankheitsergebnis. Ein Immunscore berücksichtigt zudem die Verteilung der TILs – spezifisch zytotoxische T-Lymphozyten ($CD8^+$) und generell T-Zellen ($CD3^+$) – zwischen dem Tumorzentrum und dem invasiven Rand. Sein prädiktiver Wert bei verschiedenen Krebsarten wie dem Kolonkarzinom ist belegt. Aktuell sollte bei MIBC-Patienten, die radikal zystektomiert waren, der prognostische Einfluss der TILs in Form eines Immunscores ermittelt werden.

In archivierten Zystektomie-Proben wurden Dichte und Verteilung der $CD3^+$ - und $CD8^+$ -TILs im Tumor immunhistochemisch ausgewertet. Der Immunscore (I0–I4) wurde bezogen auf die Dichte der $CD3^+$ - und $CD8^+$ -TILs im Tumorzentrum und im invasiven Rand berechnet. Für den Score I4 mussten beide Marker in beiden Tumorregionen erhöht sein. Einen I3-Score erhielten Tumore, in denen nur ein Marker in beiden Regionen eine hohe Dichte aufwies. Die Einstufung als I2 und I1 erfolgte nach ähnlichen Regeln. Den niedrigsten Score von I0 erhielten Tumore mit geringer Dichte beider Marker in beiden Regionen.

Nach dem "minimaler P-Wert"-Verfahren wurde die Grenze zwischen hoher und niedriger Dichte für jede Probe festgelegt. Hohe $CD8^+$ -Dichte im invasiven Rand war mit verlängertem OS (Abb. A.) und krankheitsfreiem Überleben (DFS; Abb. B.) asso-

ziiert ($p=0,01$ bzw. $p=0,001$). Für $CD3^+$ -TILs war OS ($p=0,04$), nicht aber DFS signifikant ($p=0,15$).

Nach Adjustierungen für pathologisches Stadium, positive Schnittländer, vorhergehende Bacillus-Calmette-Guérin (BCG)-Therapie und perioperative Chemotherapie, war eine höhere Dichte der $CD8^+$ -TILs im invasiven Rand unabhängig mit längerem OS (HR: 0,29, $p=0,04$) und DFS assoziiert (HR: 0,35, $p=0,02$).

Im MIBC waren unter anderen vom TCGA (The Cancer Genome Atlas)-Konsortium zwei hauptsächliche Subtypen (ähnlich „basal“ und „luminal“ beim Brustkrebs) mit individuellen Therapieansprechen und eventueller prädiktiven Potenz identifiziert worden. Zur Charakterisierung der Bedeutung einer Infiltration mit $CD8^+$ -TILs wurde die prätherapeutische Genexpression in der immunologischen Tumormikroumgebung in den TCGA-Daten analysiert.

Die aktuelle Untersuchung beschränkte sich auf die Cluster I und IV. Diese repräsentieren mit „entzündet“ bzw. „nicht entzündet“ die zwei Extreme der luminalen und basalen Subtypen. Hierbei ergab sich beim basalen MIBC eine signifikant höhere $CD8^+$ -Expression als beim luminalen MIBC ($p<0,05$). Eine höhere Expression von Genen der T-Zelltoxizität stand auch mit basalen Subtypen in Verbindung. In einer Subanalyse der Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten, zeigte sich eine signifikante Verbindung zwischen dem Chemotherapie-Ansprechen und hoher Dichte der $CD8^+$ -TILs im invasiven Rand ($p=0,01$). Red. ◀

Yu A, Mansure JJ, Solanki S, et al. 2018. Presence of lymphocytic infiltrate cytotoxic T lymphocyte $CD3^+$, $CD8^+$, and immunscore as prognostic marker in patients after radical cystectomy. PLoS ONE 13:e0205746.

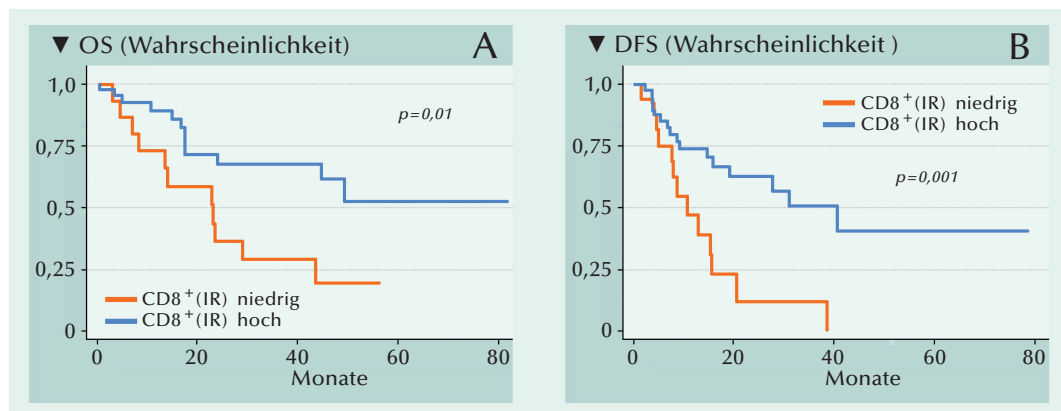


Abb. A, B: Kaplan-Meier-Kurven (A) des Gesamtüberlebens (OS) und (B) des krankheitsfreien Überlebens (DFS) in der gesamten Kohorte je nach Dichte der $CD8^+$ -TILs (Tumor infiltrierenden Lymphozyten) im invasiven Rand (IR): Niedrige $CD8^+$ (IR)- (n=17) vs. hohe $CD8^+$ (IR)-Dichte (n=48).

Nivolumab alleine oder kombiniert mit Ipilimumab bei Patienten mit Platin-vorbehandeltem metastasiertem Urothelkarzinom

Mit Nivolumab-Monotherapie war in der Studie CheckMate 275 bei Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom und progredientem Verlauf nach Platin-basierter Chemotherapie unabhängig von der PD-L1-Expression ein bedeutsamer klinischer Benefit erreicht worden. Das bestätigte sich in Checkmate 032 deren Ergebnisse zu Nivolumab alleine auf dem 2018 ASCO GU in San Francisco vorgestellt worden sind. In erweiterter Form beinhaltet die Studie noch zwei weitere Kohorten in denen die Behandlung mit der Kombination Nivolumab plus Ipilimumab geprüft wird (Abbildung). Vorläufige Ergebnisse der Studie wurden auf dem ESMO Congress 2018 in München von Jonathan Rosenberg präsentiert.

In der multizentrischen, Open-label-Studie CheckMate 032 der Phase 1/2 werden Sicherheit und Wirksamkeit von Nivolumab alleine oder in Kombination mit Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten soliden Tumoren geprüft. Die Patienten aller drei Kohorten der Blasenkrebs-Sektion waren mehrheitlich Männer und hatten ein medianes Alter von 63 bis 66 Jahren.

Die präsentierten Daten im Behandlungsarm mit Nivolumab-Monotherapie (Nivo3) beruhen auf einem Follow-up von 37,7 Monaten, die mit Nivolumab 3 mg + Ipilimumab 1 mg (Nivo3+IPI1) auf 38,8 Monaten und die mit Nivolumab 1 mg + Ipilimumab 1 mg (Nivo1+IPI3) auf 7,9 Monaten Follow-up. Die relativ kurze Nachbeobachtungszeit im Nivo1+IPI3-Arm rührt daher, dass die

Anzahl Patienten erst kürzlich von 26 auf 92 erhöht worden ist.

Die objektiven Ansprechraten in den drei Behandlungsarmen Nivo3, Nivo3+IPI1 und Nivo1+IPI3 betragen 26%, 27% bzw. 38%. Die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) betrug 30,5 Monate im Nivo3-Arm, 22,3 Monate im Nivo3+IPI1-Arm und 22,9 Monate im Nivo1+IPI3-Arm.

Das mediane progressionsfreie Überleben in der Nivo3-Kohorte betrug 2,8 Monate, 2,6 Monate in der Kohorte mit Nivo3+IPI1 und erreichte 4,9 Monate in der Kohorte mit Nivo1+IPI3. Der Benefit des Gesamtüberlebens (OS) war in den drei Behandlungsarmen ähnlich verteilt. Mit Nivo3, Nivo3+IPI1 und Nivo1+IPI3 wurde ein medianes OS von 9,9, 7,4 bzw. 15,3 Monaten erzielt. Bemerkenswert

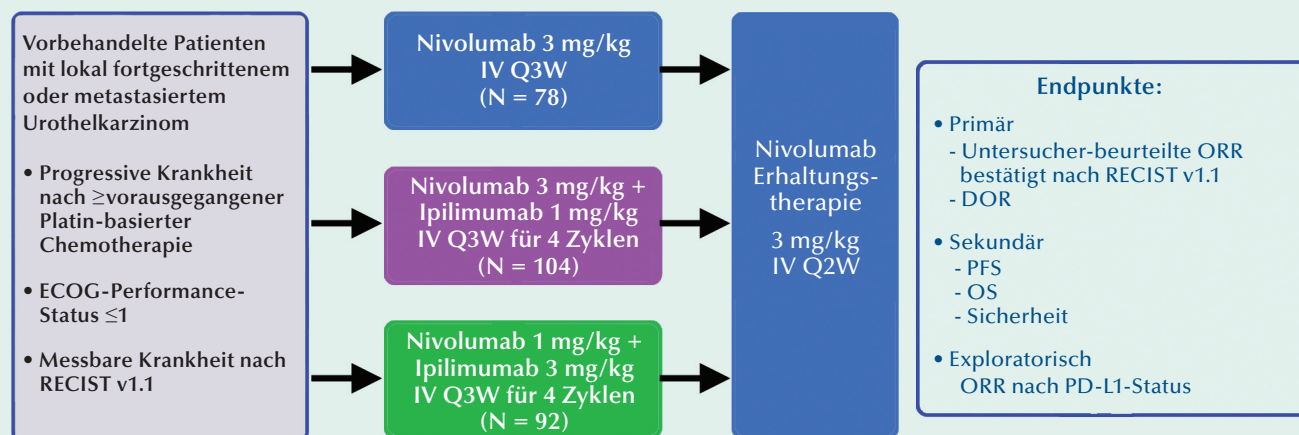
ist ferner der Vergleich der objektiven Ansprechraten bei Patienten im Nivo1+IPI3-Arm mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ gegenüber denen mit einer PD-L1-Expression $< 1\%$ (58% vs. 24%).

Die behandlungsbezogene Toxizität wurde als insgesamt kontrollierbar bewertet. Unerwünschte Ereignisse der Grade 3 oder 4 traten in den Behandlungsarmen Nivo3, Nivo3+IPI1 und Nivo1+IPI3 bei 27%, 31% bzw. 39% der Patienten auf. Je eine Grad-5-Pneumonitis kam in den Behandlungsarmen Nivo3 und Nivo3+IPI1 vor.

Red. ◀

Rosenberg JE, P. Sharma PS, de Braud FGM, et al. 2018. Nivolumab (N) alone or in combination with ipilimumab (I) in patients (pts) with platinum-pretreated metastatic urothelial carcinoma (mUC), including the expansion from CheckMate 032. ESMO 2018 Congress

Abb.: Studiendesign von CheckMate 032



• Tumor-Messungen: Computertomographie oder Magnetresonanztomographie alle 6 Wochen (± 1 Woche) von der ersten Dosis für die ersten 24 Wochen. Danach alle 12 Wochen (± 1 Woche).

Immun-Checkpoint-Blockade bei Patienten mit nicht auf BCG-ansprechendem Hochrisiko-NMIBC

Pembrolizumab entwickelte bei Patienten mit BCG-refraktärem CIS (mit oder ohne papillären Anteilen) eine beeindruckende Anti-tumoraktivität mit einer überzeugenden Rate an dauerhaftem komplettem Ansprechen.

Mit der radikalen Zystektomie sind beträchtliche Morbidität und Mortalität wie auch negative Auswirkungen auf die Lebensqualität verbunden, so dass zahlreiche Patienten diese Operation ablehnen. Andere sind nicht dafür geeignet. Deshalb besteht dringender Bedarf für neue Therapien, mit denen das Rezidivrisiko gesenkt und der Blasenerhalt ermöglicht wird. In KEYNOTE-057 (Abb. 1) wird erstmals bei Patienten mit lokalisiertem Hochrisiko-Urothelkarzinom der Blase (HR NMIBC), die nicht auf eine BCG-Therapie ansprechen, die Wirksamkeit der Immun-Checkpoint-Blockade geprüft. Auf dem ESMO Congress 2018 wurden Daten einer Interimsanalyse der Kohorte A präsentiert.

Die Interimsanalyse der Kohorte A ergab nach drei Monaten eine Rate an komplettem Ansprechen von 38,8% (n=40/103).

Die Rate derer ohne Komplettansprechen nach drei Monaten betrug 55,3% (n=57/103). Diese Patienten hatten entweder eine persistierende

Krankheit (CIS +/- papillärer Tumor), NMIBC-Stadienerhöhung (CIS +/- hochgradiges Ta zu Baseline auf T1) oder extravasikale Ausbreitung. Zum Zeitpunkt der aktuellen Analyse hielt das Ansprechen bei 72,5% der 40 Patienten mit Komplettansprechen weiterhin an. In 10 Fällen kam es nach dem Komplettansprechen zu einem Rezidiv.

Ein Patient ohne Rezidiv beendete die Behandlung und begann eine alternative Therapie. In der Kohorte A kam es bei keinem Patienten zu muskelinvasivem oder metastasiertem Urothelkarzinom. Von den Patienten mit Komplettansprechen nach drei Monaten dauerte dieses bei 80% sechs Monate oder länger an (Abb. 2). Die mediane Dauer des Ansprechens wurde bei einem medianen Follow-up von 14,0 Monaten noch nicht erreicht.

Das Nebenwirkungsspektrum von Pembrolizumab in KEYNOTE-057 entsprach dem, wie es bei Patienten mit einer Pembrolizumab-Monotherapie in anderen Studien aufgetreten ist. Mit der Behandlung im Zusammenhang stehende unerwünschte Ereignisse betrafen 63,1% der Patienten. Die häufigsten Nebenwirkungen mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ waren Pruritus (10,7%), Fatigue (9,7%), Diarrhö (8,7%), Hypothyroidismus (5,8%) und makulopapulöser Hautausschlag (5,8%). Bei 13 Patienten (12,6%) traten Grad-3-5-Nebenwirkungen auf. Es ereignete sich ein behandlungsbezogener Todesfall. Red. ◀

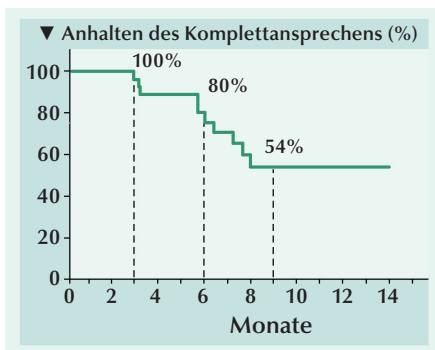
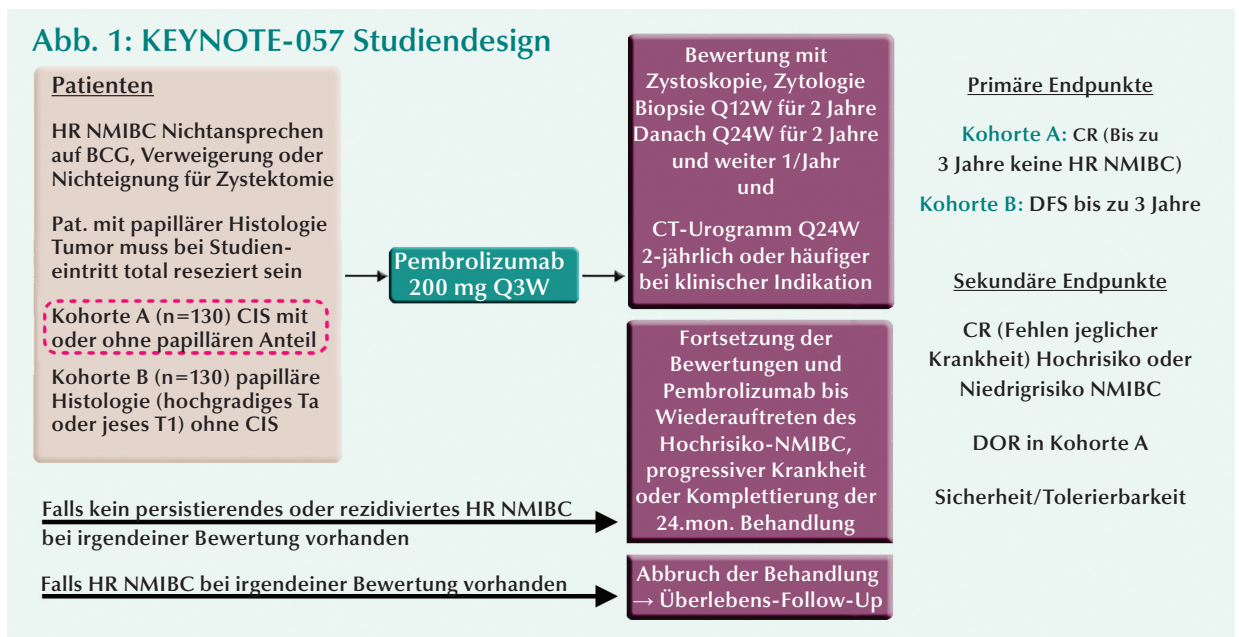


Abb. 2: Dauer des Ansprechens bei Patienten, die nach drei Monaten komplettes Ansprechen erreicht hatten.

de Wit R, Kulkarni GS, Uchio E, et al. 2018. Pembrolizumab for high-risk (HR) non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) unresponsive to Bacillus Calmette-Guérin (BCG): Phase 2 KEYNOTE-057 trial. Ann Oncol 29 (suppl. 8): viii303-viii331. 10.1093/annonc/mdy283

Abb. 1: KEYNOTE-057 Studiendesign



Atezolizumab plus Bevacizumab vs. Sunitinib bei Patienten mit unbehandeltem metastasiertem Nierenzellkarzinom

Die Kombination des Anti-PD-L1-Antikörpers Atezolizumab (Atezo) mit dem Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab (Bev) hatte in der hypothesegenerierenden Phase-II-Studie (IMmotion150) als Erstlinien-Immuntherapie versus Sunitinib (Sun) bei Patienten mit PD-L1-positivem Nierenzellkarzinom (NZK) Anti-Tumor-Aktivität und ein kontrollierbares Sicherheitsprofil unter Beweis gestellt. Das dem zugrundeliegende verstärkte T-Zell-vermittelte Abtöten von Krebszellen durch Abstellen der VEGF-vermittelten Immunsuppression war Rationale für die randomisierte Open-label-Phase-III-Studie IMmotion151 (Abbildung), deren erste Ergebnisse zu primären Endpunkten von R. Motzer auf dem 2018 ASCO GU in San Francisco präsentiert wurden. Auf dem ESMO Congress 2018 in München konzentrierte sich R. Rini dagegen auf im Studienprotokoll vorgegebene Analysen der Assoziation von Gensignaturen im NZK mit verlängertem progressionsfreiem Überleben.

Die Baseline-Charakteristika der Patienten waren in der Intention-to-treat (ITT)-Population und einer Gruppe mit PD-L1-exprimierenden Tumor-infiltrierenden Immunzellen (40% des ITT-Arms) vergleichbar. Die Überlebensanalysen beruhten auf einem medianen Follow-up von 15 Monaten.

Das progressionsfreie Überleben (PFS) der PD-L1⁺-Patienten und in der ITT-Population ergab für Atezo+Bev vs. Sun ein Hazard Ratio (HR) von 0,74 bzw. 0,83. Die Daten zum Gesamtüberleben waren bei der vorgestellten Interimsanalyse noch unreif.

Der PFS-Benefit war unter der Kombinationstherapie bei PD-L1-exprimierenden Patienten in den Subgruppen mit intermediärem/ungünstigem MSKCC-Risiko-Score und bei sarkomatoider Histologie gegenüber der Sun-Therapie vorteilhafter (HR: 0,74 bzw. HR: 0,56).

Bei Patienten mit PD-L1-Expression wurde bei Behandlung

mit Atezo+Bev eine objektive Gesamtansprechrate von 43% und eine noch nicht erreichte Ansprechdauer registriert. Bei Behandlung mit Sun waren es 35% bzw. 12,9 Monate.

Bei 823 Patienten der IMmotion151-Kohorte wurden RNASeq-basiert Angiogenese- und T-Effektor-Genexpressionssignaturen (Angio-GE bzw. T_{eff}-GE) identifiziert. Sie dienten der Validierung der bereits in IMmotion150 ermittelten molekularen Korrelate des unterschiedlichen Ansprechens auf Atezo+Bev vs. Sun sowie der Bewertung ihrer Assoziation mit MSKCC-Risikogruppen und sarkomatoider Histologie.

Eine hohe T_{eff}-GE stand im Zusammenhang mit PD-L1-Expression und längerer PFS im Atezo+Bev-Arm gegenüber dem Sun-Arm (HR: 0,76). Eine hohe Angio-GE stand dagegen im Sun-Arm mit längerer PFS im Zusammenhang (HR: 0,59).

In der Untergruppe mit niedrigem Angio-GE verlängerte Atezo+Bev das PFS gegenüber Sun (HR: 0,68).

Angio-GE war in der günstigen MSKCC-Risikogruppe höher als bei intermediärem/ungünstigem Risiko-Score. Sarkomatoide Tumoren wiesen eine höhere PD-L1⁺-Prävalenz (63% vs. 39%) und eine geringere Angio-GE auf als nicht-sarkomatoide Tumore.

Von behandlungsbezogener Toxizität der Grade 3–4 waren 40% der mit Atezo+Bev behandelten Patienten und 54% der mit Sun behandelten Patienten betroffen. Zum Behandlungsabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses kam es bei 12% bzw. 8% der Patienten.

Red. ◀

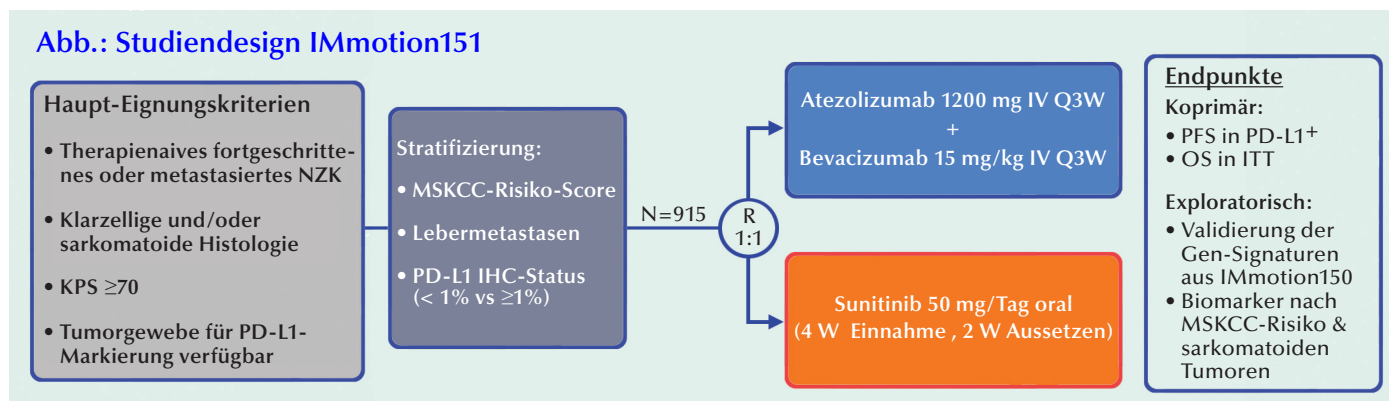
Motzer RJ, Powles T, Atkins MB, et al. 2018. IMmotion151: A randomized phase III study of atezolizumab plus bevacizumab vs sunitinib in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC). J Clin Oncol 36, no. 6 suppl 578-578.

Rini BI, Huseni M, Atkins MB, et al. 2018. Molecular correlates differentiate response to atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) vs sunitinib (sun): results from a phase III study (IMmotion151) in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Ann Oncol 29(Suppl 8):abstract LBA31.

Bei Patienten mit metastasiertem NZK wurde bei Behandlung mit Atezo+Bev vs. Sun eine längere Progressionsfreiheit erreicht. Das traf auf die Gruppe Patienten mit PD-L1-Expression als auch in der ITT-Population zu.

Es wurden zuvor in IMmotion150 identifizierte molekulare Signaturen validiert, anhand derer klinischen Ergebnisse mit VEGF-Inhibition und Immuntherapie bei nicht vorbehandeltem metastasiertem NZK unterschieden werden können. Das Sicherheitsprofil der Kombination entsprach dem der Einzelwirkstoffe.

Abb.: Studiendesign IMmotion151



Nierenzellkarzinom (NZK):

Immun-Checkpoint-Monotherapie in der Erstlinie mit Pembrolizumab bei fortgeschrittenem klarzelligem NZK

Die Monotherapie mit Pembrolizumab zeigte bei Patienten mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom erfolversprechende Wirksamkeit und annehmbare Verträglichkeit.

Die Immun-Checkpoint-Therapie hat sich beim NZK als wirksam erwiesen und ist für Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium bereits zugelassen. In der laufenden KEYNOTE-427-Studie wird Pembrolizumab als Monotherapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom in der Erstlinienbehandlung geprüft. Nach der Tumor-Histologie war eine Kohorte A aus Patienten mit klarzelligem NZK und eine Kohorte B aus Patienten mit nicht klarzelligem NZK gebildet worden. Auf dem ASCO 2018 in Chicago und dem ESMO 2018 Congress in München wurden Daten der Kohorte A präsentiert.

Das Studiendesign der Open-label-Studie der Phase II KEYNOTE-427 ist in der **Abbildung** dargestellt. Primärer Endpunkt für die Kohorte A war die objektive Ansprechrates. Sie wurde durch eine unabhängige zentrale Begutachtung (ICR) festgestellt. Weitere Endpunkte waren die Krankheitskontrollrate, progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben, Sicherheit und Biomarker in Verbindung mit Ansprechen.

Zum Zeitpunkt des Daten-Cut-off (12. März 2018) betrug das mediane Follow-up 12,1 Monate. Von 110 aufgenommenen Patienten (medianes Alter 64 Jahre, 78% Männer) entfielen 37,3%, 47,3% bzw. 15,5% in die International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)-Risiko-Kategorien günstig, intermediär und ungünstig. Bei 49 Patienten dauerte die Behandlung fort.

Die von der ICR bestätigte objektive Ansprechrates nach RECIST v1.1. betrug 38%. Darunter waren drei Patienten mit Komplettansprechen. Bei 39 Patienten wurde parti-

elles Ansprechen erreicht. In 32% der Fälle wurde stabile Krankheit festgestellt. Damit belief sich die Krankheitskontrollrate auf 59%.

Eine Verringerung der Tumorlast erfuhren 67,3% der Patienten. In 14,5% der Fälle betrug die Reduktion $\geq 80\%$ und 7,3% der Patienten erreichten eine 100%ige Reduktion der Tumorlast.

Das mediane progressionsfreie Überleben erreichte 8,7 Monate. Die Gesamtüberlebensrate nach 6 Monaten betrug 93%. Das mediane Gesamtüberleben wurde noch nicht erreicht.

Bezogen auf das Ansprechen nach dem IMDC-Risiko, betrug die Krankheitskontrollrate bei günstigem Risiko 66% und in der Kohorte mit intermediärem/ungünstigem Risiko 55%. Die bestätigte objektive Ansprechrates war bei intermediärem/ungünstigem Risiko höher (42%) als bei günstigem Risiko (32%).

Die von der ICR bestätigte objektive Ansprechrates betrug 38%. Darunter waren drei Patienten mit komplettem Ansprechen. Mehrheitlich wurden partielles Ansprechen

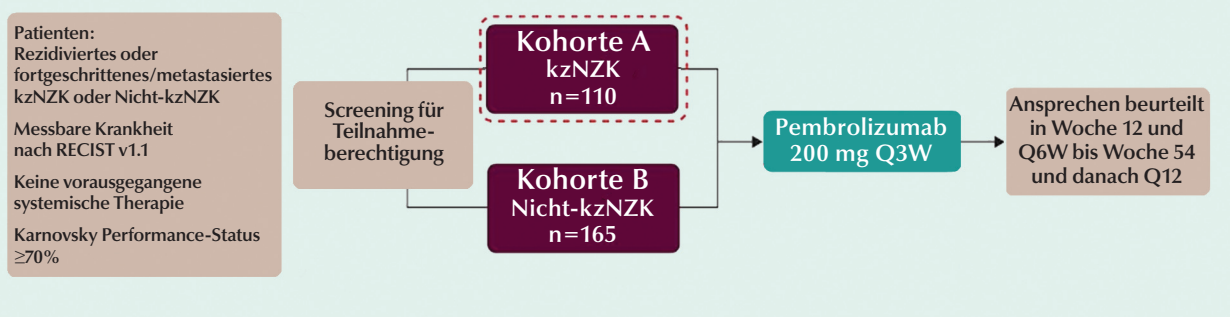
(35%) oder stabile Krankheit (32%) erreicht. Die Krankheitskontrollrate belief sich auf 59%.

Behandlungsbezogene Nebenwirkungen waren bei 73,6% der Patienten aufgetreten. Am häufigsten mit $\geq 10\%$ Betroffener waren Fatigue (23,6%), Pruritus (21,8%), Diarrhö (16,4%), Hautausschlag (12,7%) und Arthralgie (11,8%). Bei 18,2% der Patienten traten therapieassoziierte Nebenwirkungen Grad 3-5 auf. Ein Patient hatte Grad-5-Pneumonitis. 10,9% der Patienten brachen die Therapie aufgrund von therapie-assoziierten Nebenwirkungen ab. Hoch dosiertes Steroid wurde 12,7% der Patienten appliziert. Das Sicherheitsprofil entsprach weitgehend dem von Pembrolizumab bei anderen Tumorentitäten. *Red.* ◀

McDermott DF, Lee J-L, Szczylik C, et al. 2018. Pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (accRCC): Results from cohort A of KEYNOTE-427. *J Clin Oncol* 36(15_suppl): 4500-4500.

Donskov F, McDermott DF, Lee JL, et al. 2018. KEYNOTE-427 cohort A: Pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) *Ann Oncol* 29 (suppl_8):viii303-viii331. 10.1093/annonc/mdy283.

Abb.: Studiendesign KEYNOTE-427



Hypogonadismus bei terminaler Niereninsuffizienz Transplantation normalisiert Testosteron meist schnell

Nach einer erfolgreichen Nierentransplantation normalisiert sich das zuvor sehr häufig defizitäre Testosteron innerhalb von drei Monaten. Bei Patienten über 50 Jahren dauert dies länger als bei jüngeren. Wie bei Patienten ohne Nierenprobleme korreliert der Testosteronspiegel nach Transplantation invers mit dem Body-Mass-Index und dem Bauchumfang. In Fällen mit bleibendem Hypogonadismus ist eine Testosterongabe sinnvoll.

Mit einer Nierentransplantation erholt sich – etwas verzögert – die oft gestörte gonadale Funktion. In einer prospektiven Studie haben Wissenschaftler den zeitlichen Verlauf ermittelt und den Einfluss von Nierenfunktion, Alter und anthropometrischen Parametern bestimmt.

Zwischen 50 und 70 % der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz weisen einen Hypogonadismus (Gesamttestosteron <8 nmol/l) auf. Dies ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verknüpft.

Bei 97 konsekutiv transplantierten Patienten wurden am Tag des Eingriffs sowie einen, drei, sechs und

zwölf Monate nach Transplantation die Hormonwerte bestimmt. Untersucht wurde speziell, ob die Erholung der Testosteronwerte (Gesamt- und kalkuliertes freies Testosteron) von der Ursache für die Niereninsuffizienz, der Dauer der vorausgegangen Dialysepflichtigkeit, aber auch vom Alter der transplantierten Patienten beeinflusst wird.

Hypogonadismus wurde vor der Transplantation bei 40% der Patienten nachgewiesen, ein Jahr danach nur noch bei 18%. Bei Patienten im Alter von ≥ 50 Jahren normalisierte sich die Hypophysen-Gonaden-Achse innerhalb von drei Monaten häufiger und schneller als bei

älteren. Die Rückbildung des Hypogonadismus war nicht abhängig von der Zeitdauer der Dialysepflichtigkeit, der Ursache der Niereninsuffizienz oder aber einer Lebend- oder Kadaverspende.

Die Erholung der gonadalen Funktion war bereits nach einem Monat zu objektivieren. Body-Mass-Index und Bauchumfang wirkten sich bei den Transplantierten vergleichbar negativ auf den Testosteronspiegel aus wie bei Patienten ohne Nierenfunktionsstörungen. *Le* ◀

Reinhardt W, et al. 2018. Rapid recovery of hypogonadism in male patients with end stage renal disease after renal transplantation. *Endocrine* 60:159-166.

Testosteron stieg nicht parallel zur verbesserten Nierenfunktion an, sondern etwas zeitversetzt. Klinische Konsequenzen sehen die Autoren bei Patienten mit persistierendem Hypogonadismus nach Transplantation. In diesen Fällen sollte eine Testosteronsubstitution diskutiert werden, um einerseits das klinische Befinden der Patienten zu verbessern. Andererseits sei ein positiver Effekt auf Erythropoese und Knochendichte zu erwarten.

Altershypogonadismus und LUTS (Transdermale) Hormontherapie bessert auch Miktionsprobleme

Ältere Patienten mit Miktionsbeschwerden (LUTS) und/oder Erektionsproblemen (ED) profitieren auch bei diesen Symptomen, wenn ein symptomatischer Testosteronmangel vorliegt und mit Testosterongel behandelt wird. Das haben Urologen in einer prospektiv-randomisierten Studie anhand validierter Fragebogen und Uroflow-Messungen belegt.

Ein symptomatisches Testosterondefizit, LUTS und ED sind bei älteren Männern häufiger. Die Lebensqualität kann dadurch erheblich beeinträchtigt sein. Wenn ein Hormonmangel bei allen Symptomen eine Rolle spielt, könnte der Ausgleich mehrere „Fliegen mit einer Klappe schlagen“.

Sowohl im Epithel der Urethra als auch der Blase wurden Androgenrezeptoren nachgewiesen. Testosteron besitzt zudem einen direkten Effekt auf das autonome Nervensystem. Beschrieben ist ein verbesserter Uroflow unter Testosterontherapie.

62 Patienten, mittleres Alter 59,6 Jahre (± 14), die wegen LUTS oder ED die urologische Klinik aufsuchten, wurden randomisiert. Die Hälfte

von ihnen trug über drei Monate täglich 50 mg Testosterongel auf, die andere Hälfte Placebogel.

Initial wiesen alle Patienten einen symptomatischen Hypogonadismus auf mit Scores über 27 im Fragebogen zu Aging Male Symptoms (AMS-Q) und ein Gesamt-Testosteron von weniger als 350 ng/dl (12,1 nmol/l). Die LUTS-Symptomatik wurde per Uroflow (Q_{max}) und IPSS-Fragebogen erfasst, der Schweregrad der ED über den IIEF-5.

Die hypogonadale Symptomatik war zum Studienende signifikant verbessert: In der Verumgruppe ging der initiale Score von 52,1 zurück auf 18,4, während unter Placebo keine Veränderung resultierte (jeweils ein Score von ~ 60). Auch die ED-Symptomatik

war nach dreimonatiger Therapie signifikant verbessert: In der Verumgruppe stieg der Ausgangswert von 15 Punkten auf 19,6, im Placebo-Arm zeigte sich kein Anstieg. Auch der Uroflow besserte sich signifikant und nahm von 16,4 auf 18,4 ml/s zu, während unter Placebo ein Abfall resultierte. Im IPSS war die Veränderung nicht signifikant.

Beim PSA-Spiegel veränderten sich die Werte im Therapieverlauf nicht und waren in beiden Gruppen vergleichbar. *Red.* ◀

Yucel C, et al. 2018. The effect of transdermal testosterone administration on lower urinary tract symptoms and erectile function: a prospective randomized placebo-controlled trial. *Curr Urol* 11:4-8.

Der Ausgleich eines Hormonmangels bei hypogonadalen Männern, die gleichzeitig LUTS- und/oder ED-Probleme haben, verbessert auch diese Symptome signifikant. Die EAU-Leitlinien tragen diesem Zusammenhang bereits Rechnung: LUTS wurden als Kontraindikation für eine Testosterontherapie gestrichen.

Charakterisierung der Patientenpopulation mit niedrigem Testosteron, Libidoverlust und/oder Antriebsschwäche

Bei Männern, die sich mit niedrigen Testosteron-Werten und/oder hypogonadaler Symptomatik an eine urologisch/endokrinologische Ambulanz wenden, liegen überwiegend ein sekundärer Hypogonadismus und ein erhöhter BMI vor. Andererseits sollte ein erhöhter BMI beim Arzt den Verdacht auf sekundären Hypogonadismus wecken. Zur Beurteilung der Hodenfunktion ist neben dem Testosteronspiegel auch der LH-Spiegel zu bestimmen.

Vielfach machen sich mit Hypogonadismus im Zusammenhang stehende Symptome bei Männern bemerkbar, wenn der Testosteronspiegel auf eine Konzentration unter 3,0 ng/ml absinkt. Auch wenn diese Konzentration keinen etablierten Wert darstellt, ab dem Hypogonadismus einsetzt, wird sie von Untersuchern und Laboratorien immer wieder als die untere Grenze des Testosteron-Normbereichs angewendet. Daten der European Male Aging Study (EMAS) beziffern die Prävalenz von Hypogonadismus bei älteren Männern auf 23,3%. Zugleich wurde sekundärer Hypogonadismus als häufigster Subtyp mit ~50% ermittelt. Nicht bekannt ist allerdings die Prävalenz der Hypogonadismus-Subtypen primär, sekundär und kompensiert bei Männern, die an eine akademische urologisch/endokrinologische Ambulanz überwiesen werden. Primärer Hypogonadismus beruht auf einer eingeschränkten Fähigkeit der Hoden zur Testosteron-Produktion. Beim sekundären Hypogonadismus wird die Hodenfunktion unzureichend über die hypothalamisch-hypophysäre Achse stimuliert. Kompensierter Hypogonadismus lässt sich als subklinischer, prodromaler Zustand des primären Hypogonadismus auffassen. Die Wahl adäquater Behandlungsoptionen setzt eine differenzierte Diagnose voraus.

Die Prävalenz und Art eines Hypogonadismus sollten bei Männern ermittelt werden, die sich an eine urologische/endokrinologische Ambulanz mit der Diagnose 'niedriges Testosteron', 'verminderte Libido' oder 'Antriebsschwäche' wenden. Ferner sollten Risikofaktoren für primären gegenüber sekundärem Hypogonadismus ermittelt werden.

Nur Männer mit zumindest zwei gemessenen Testosteron (T)-Spiegeln und zumindest einer Luteinisierungshormon (LH)-Bestimmung am gleichen Tag vor 10:00 Uhr wurden in die Studie aufgenommen.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt eine Testosteronsubstitution, Clomiphencitrat, anabole Steroide, Anastrozol oder humanes Choriongonadotropin (HCG) angewendet hatten.

Von 760 Männern, denen zwischen 2013 und 2017 anhand des ICD-9-Schlüssels die Diagnosen R68.82 und 799.81 für Libidoverlust oder 257.2

und E29.1 für Hodenunterfunktion zugeordnet worden waren, erfüllten 231 die Einschlusskriterien. Von ihnen waren sowohl T- als auch LH-Spiegel verfügbar.

Anhand der T- und LH-Spiegel wurden Männer mit $T > 3,0$ ng/ml und $LH < 8$ mIU/ml als eugonadal ($n=99$), mit $T < 3,0$ ng/ml und $LH > 8$ mIU/ml als primär hypogonadal ($n=17$), mit $T < 3,0$ ng/ml und $LH < 8$ mIU/ml als sekundär hypogonadal ($n=98$) und mit $T > 3,0$ ng/ml und $LH > 8$ mIU/ml als kompensiert hypogonadal ($n=17$) eingestuft (Abb.).

Alter, Komorbiditäten, Raucher-Status und Alkohol-Konsum unterschieden sich bei eugonadalen Männern und Männern mit sekundärem Hypogonadismus nicht wesentlich. Bei letzterer Klientel lag allerdings ein signifikant höherer BMI vor (median $30,93$ kg/m² vs. $27,69$ kg/m², $p=0,003$). Um die Diagnose primärer vs. sekundärer Hypogonadismus prognostizieren zu können, schienen Beurteilungsmerkmale wie BMI, Alter, Komorbidität, Rauchgewohnheiten oder Alkoholkonsum wenig geeignet zu sein. ◀

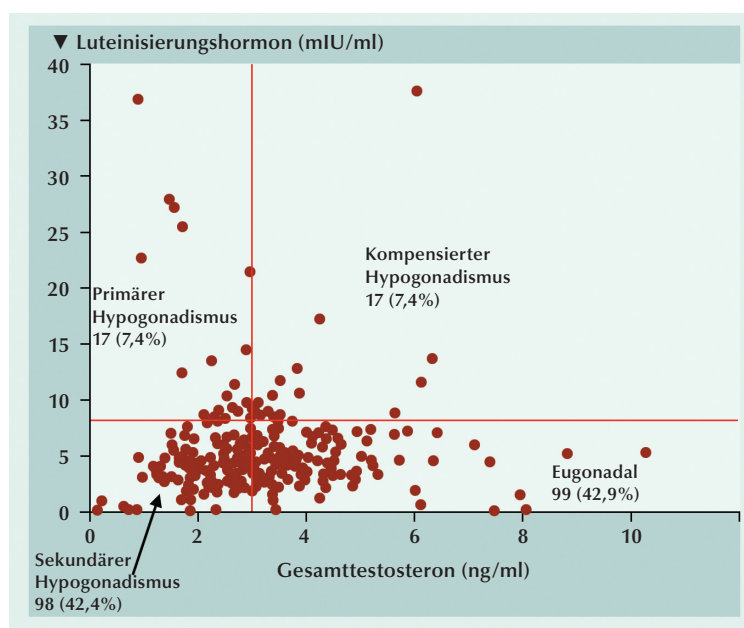


Abb.: Verteilung der Studienpopulation (n=231) eugonadale Männer sowie Männer mit primärem, sekundärem oder kompensiertem Hypogonadismus.

Masterson JM, Soodana-Prakash N, Patel AS, et al. 2018. Elevated body mass index is associated with secondary hypogonadism among men presenting to a tertiary academic medical center. World J Mens Health <https://doi.org/10.5534/wjmh.180047>.

Testosterontherapie reduziert depressive Symptome

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat Depression offiziell zur weltweit führenden Ursache von Behinderung erklärt. Verbindungen zwischen Testosteron und Depression wurden eingehend debattiert, da Testosteron ein neuroaktives Steroidhormon ist, das die Stimmungslage und das Appetenzverhalten beeinflusst. Darüber hinaus wird von positiven Effekten des Testosterons auf die Neuroplastizität ausgegangen, die eine Schutzfunktion für Neuronen darstellt, und sie anpassungsfähiger auch für die Bewältigung depressiver Symptome zu machen. Eine Assoziation niedriger Testosteronspiegel mit vermehrten depressiven Symptomen ließ sich allerdings nur bei dysthymischen Untergruppen oder behandlungsresistenten depressiven Männern feststellen. In einer Reihe von Studien war Testosteron im Hinblick auf die Verbesserung depressiver Symptome angewendet worden. Allerdings waren die Ergebnisse ziemlich uneinheitlich, so dass sich zum Herausfinden des Effekts von Testosteron auf depressive Symptome bei Männern eine Kompilierung der Ergebnisse als zielführend erweisen könnte.

In einer systematischen Übersicht und einer Metaanalyse sollten die Verbindung einer Behandlung mit Testosteron und der Linderung depressiver Symptome sowie Einflüsse des Testosteron-Status, des Depressionsstatus, des Alters, der Behandlungsdauer und der Dosierung abgeklärt werden.

Für die Analyse wurden nur randomisierte, Placebo-kontrollierte klinische Studien ausgewählt, in denen Patienten vor und nach der Intervention mit Testosteron über ihre Gemütsverfassung Auskunft gaben. In den Studien musste die Eigen- oder Fremdbewertung des Schweregrads der depressiven Störung mit validierten psychometrischen Verfahren erfolgt sein (z.B. Beck-Depressions-Inventar [BDI-II], Hamilton-Skala oder Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale [MADRS]).

Primäre Ergebnisse waren die Wirksamkeit (standardisierte Score-Diffe-

renz nach der Behandlung), die Effektivität (Anteil der Patienten mit $\geq 50\%$ Score-Reduktion) und die Akzeptanz (Anteil Patienten, die aus irgendeinem Grund ausschieden).

Im Vergleich zur Placebo-Gabe ging die Testosteron-Behandlung mit einem signifikanten Unterschied der Effektgröße Hedges g von 0,21 SD ($p < 0,001$) bei depressiven Symptomen einher. Dieser Effekt lässt sich in einen um 2,2 Punkte erniedrigten BDI-II-Score umrechnen.

Diese Abschätzungen kommen in etwa einer der Testosteron-Behandlung beizumessenden Effektivität vom Odds Ratio 2,30 ($p = 0,004$) zugunsten einer klinisch relevanten Verminderung der depressiven Symptome gleich (Abb.).

Die Testosteron-Behandlung erwies sich für die Studienteilnehmer als durchaus akzeptabel. Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Zahl der Therapie-Abbrecher zwi-

schen Testosteron-Therapie und Placebo-Gabe.

Frühere Berichte hatten bei antidepressiver Testosteronwirkung keinen Dosisseffekt erkennen lassen. Die aktuellen Resultate sind erstmals ein Hinweis darauf, dass ein angestrebter Behandlungseffekt unter Umständen eine adäquat höhere Dosis erfordert.

Keine ausgeprägte Assoziation ergab sich zwischen Testosteron-Effektivität und Alter, Testosteronspiegel zu Baseline, Depressions-Status, HIV-Infektion, Behandlungsdauer sowie Art der Testosteron-Applikation.

In vorangegangenen Studien war die Wirksamkeit der Testosteron-Behandlung bei der Linderung und Verringerung depressiver Symptome insbesondere bei hypogonadalen und/oder Männern mittleren Alters bis etwa 60 Jahre als gegeben betrachtet worden. Dagegen deutet die aktuelle Metaanalyse darauf hin, dass höhere Testosteron-Dosen auch Depressionen bei eugonadalen und älteren Männern wirksam reduzieren können.

Als Bindeglied zwischen Sexualhormon und antidepressiver Wirkung fungiert vermutlich Serotonin, dessen Ausschüttung durch Testosteron stimuliert wird und das bei erhöhter Konzentration an den Synapsen im Gehirn den Symptomen einer Depression wie gedrückter Stimmung und Antriebslosigkeit entgegenwirkt.

Walther A, Breidenstein J, Miller R, 2018. Association of testosterone treatment with alleviation of depressive symptoms in men. A systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry doi: 10.1001/jamapsychiatry.2018.2734.

Anhand der Daten von insgesamt 1.890 Teilnehmern aus 27 Studien über die Wirkung von Testosteron bei Männern mit Depressionen erweist sich Testosteron-Behandlung zur Reduzierung depressiver Symptome als wirksam und effizient. Dafür, dass das auch bei eugonadalen und älteren Männern zutrifft, werden in dieser Metaanalyse erstmals bedeutende Nachweise erbracht. Besonders wirksam waren dabei höhere Dosierungen bei Männern, deren depressive Symptome zu Baseline wenig variabel waren.

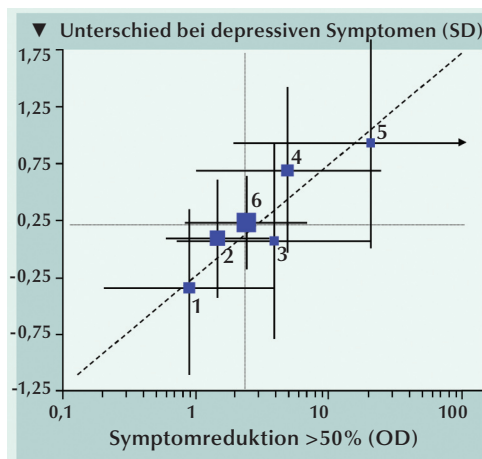


Abb.: Beziehung zwischen Testosteronbehandlung und Effektivität und Effizienz mit bayesischer Statistik. Die gestrichelte Übereinstimmungslinie repräsentiert nur geringe Abweichungen zwischen Effektivitäts- und Effizienzergebnissen.

Literatur:
 [1] Seidman et al. 2001. J Clin Psychiatry 62:406-412.
 [2] Rabkin et al. 2004. J Clin Psychopharmacol 24:379-385.
 [3] Seidman 2005. J Clin Psychopharmacol 25:584-588.
 [4] Shores 2009. J Clin Psychiatry 70:1009-1016.
 [5] Seidman 2009. J Clin Psychopharmacol 29:216-221.
 [6] Pope 2010. J Clin Psychopharmacol 30:126-134.

Rechtsfragen an Fachanwalt Dr. Stebner

Privatinsolvenz einer Patientin

Frage:

Eine meiner Privatpatientinnen ist privatinsolvent, und das Verfahren läuft beim Amtsgericht. Sie ist also zahlungsunfähig. Da es sich um eine treue und gute Patientin handelt, möchte ich ihr die Forderung erlassen. Kann ich meine GOÄ-Liquidation mit einer gerichtlichen Bescheinigung über die Privatinsolvenz ausbuchen?

Antwort:

Sie üben als niedergelassener Arzt einen freien Beruf aus und versteuern auf der Grundlage einer Einnahmen-/Überschussrechnung mit Gewinnermittlung. Steuerrechtlich relevant sind lediglich die Einnahmen und die Ausgaben. Die Unternehmen dagegen, die eine Bilanz erstellen, verbuchen als Aktiva bereits gestellte Rechnungen, so dass dann, wenn diese nicht eingetrieben werden können, eine Ausbuchung erfolgen muss. Für Ihre Geschäftstätigkeit ist so eine Vorgehensweise nicht erforderlich. Wenn Sie einen Rechnungsordner führen, empfehle ich, auf der Rechnung zu vermerken, dass die Rechnungssumme wegen Insolvenz der Patientin nicht eintreibbar ist. Sie haben natürlich auch die Möglichkeit, die Forderung zur Insolvenztabelle anzumelden und reihen sich dann mit Ihrer Forderung in die Schlange der Gläubiger ein.

Der Insolvenzverwalter wird nach den Umständen nach Jahren reagieren und z.B. eine Quote zur Befriedigung der Gläubiger festsetzen. Auch berufsrechtlich ist das Erlassen von Honorar in diesem Fall unproblematisch. Nach § 12 Abs. 2 Berufsordnung Ihrer Ärztekammer können Ärzte Verwandten, Kollegen, deren Angehörigen und mittellosen Patienten das Honorar ganz oder teilweise erlassen.

GEMA-Anmeldung für Musik im Wartezimmer

Frage:

Ist eine GEMA-Anmeldung für das Wartezimmer meiner Praxis notwendig? Der Raum ist vom Büro und vom Therapiezimmer durch Türen getrennt, also ein separater Raum. Ein Zahnarzt hat erfolgreich gegen die Anmeldung der GEMA für seinen Praxis-Warteraum geklagt. Gilt dieses Urteil auch für Urologen?

Antwort:

Der Bundesgerichtshof hat unter Bezugnahme auf die Rechtsprechung des Europäischen Gerichtshofes mit Urteil vom 18.06.2015 (Az.: I ZR 14/14) entschieden, dass die Wiedergabe von Hintergrundmusik in dem Wartezimmer des von der GEMA verklagten Zahnarztes im Allgemeinen keine öffentliche Wiedergabe im Sinne des Urheberrechtsgesetzes sei und die GEMA daher keine Gebühren verlangen dürfe (Presseinformation des BGH unter <http://juris.bundesgerichtshof.de>). Das Entstehen der GEMA-Gebühr setze voraus, dass die Wiedergabe gegenüber einer unbestimmten Zahl potentieller Adressaten und darüber hinaus recht vielen Personen erfolge. Dies sei in Arztpraxen im Allgemeinen nicht der Fall.

Dieses Urteil hat Auswirkungen nicht nur für Zahnarztpraxen, sondern für alle Dienstleister, die in ihren Wartezimmern oder sonstigen Kanzlei- und Praxisräumen Hintergrundmusik abspielen, also auch für Arztpraxen. Oft liest man, dass sich das Urteil des Bundesgerichtshofes lediglich auf Radiomusik beziehe, und wenn eine im Einzelhandel erworbene Musik-CD abgespielt werde, GEMA-Gebühren fällig würden. Die GEMA forciert diesen Eindruck auf ihrer Internetseite durch das Anführen von Tarifen zur Musikabspielung in Praxen. Entgegen der Rechtslage sollen sich die Tarife sogar auf das Abspielen von Radioprogrammen beziehen. Richtig ist, dass sich die Urteilsgründe der Entscheidung des Bundesgerichtshofes auf Radiomusik und auf „Tonträger“ beziehen. Damit sind auch handelsübliche Musik-CDs erfasst, wenn sie in einem nicht öffentlich frei zugänglichen Wartezimmer, in dem Patienten auf ihre Behandlung warten, abgespielt werden.

Gestaltung des Mietvertrages bei Praxisgemeinschaft mit drei Ärzten

Frage:

Wir sind drei noch anderweitig tätige Ärzte und wollen uns in gemeinsamen Räumen niederlassen. Eine Gemeinschaftspraxis scheidet aus; jeder Arzt soll seine eigene kleine Praxis führen. Die Vermieterin ist zur Vermietung an uns drei Ärzte bereit. Empfehlen Sie, dass alle drei Ärzte den Mietvertrag abschließen oder nur ein Kollege, und die beiden anderen Ärzte sind Untermieter?

Antwort:

Mietrechtlich möglich sind beide Gestaltungen: Die drei Ärz-



te sind Mieter, oder ein Arzt ist Hauptmieter und vermietet mit Einverständnis des Vermieters bestimmte Räume an die beiden anderen Kollegen weiter. Zunächst kommt es darauf an, welche Vorstellung der Vermieter hat. Meistens möchte er wie in Ihrem Fall drei Vertragspartner haben, denn dann hat er auch drei Schuldner. Gibt es nur einen Hauptmieter und Untermieter, schuldet gegenüber dem Vermieter nur der Hauptmieter die Miete. Die Gestaltung mit der Untervermietung ist für die Untermieter natürlich viel flexibler, weil der Untermietvertrag zu anderen Konditionen und insbesondere mit einer kürzeren Laufzeit abgeschlossen werden kann. Der Untermietvertrag teilt aber das Schicksal des Hauptmietvertrages. D. h., ist der Hauptmietvertrag beendet, enden auch die Untermietverhältnisse, obwohl sie möglicherweise noch eine längere Zeit vertraglich andauern. Dies kann für die Untermieter erheblich nachteilig sein, sind sie dann doch auf den Abschluss eines Hauptmietvertrages mit dem Vermieter angewiesen. Die Antwort zu Ihrer Frage liegt nach allem auf mehreren Ebenen, wobei zunächst die Interessen der drei Ärzte zu bestimmen sind. Danach ist dann in der nächsten Ebene zu fragen, ob diese mietrechtlich umgesetzt werden können, und in welcher Weise die rechtliche Gestaltung ideal ist. Mit diesen klaren Positionen treten Sie dann in der dritten Ebene in die Verhandlungen mit der Vermieterin, an deren Schluss dann die Einigung über den schriftlich abzuschließenden Mietvertrag stehen sollte. Folgen Sie dieser Reihenfolge, wird der manchmal zu beobachtende Fehler vermieden, sich lediglich auf die rechtliche Gestaltung zu fokussieren.

Die neue Datenschutzverordnung bringt in meiner Praxisorganisation einiges durcheinander

Frage:

Am 25.11.2018 ist die EU-Datenschutz-Grundverordnung (DS-GVO) ein halbes Jahr in Kraft. Der Datenschutz beginnt schon bei der Anmeldung. Gehörte es früher zum guten Ton in einer deutschen Arztpraxis, dass auf der Anmeldehefte die Patientenkartekarten gut lesbar auslagen und für die Helferinnen sofort greifbar waren, gehört dies nun der Vergangenheit an. Ich werde wohl auch einen externen Dienstleister als Datenschutzbeauftragten für meine Praxis beauftragen müssen. Die Liste der Probleme könnte ich noch lange fortsetzen. Wo soll das bloß hinführen?

Antwort:

Ich kann Ihre Empörung verstehen, denn über das neue Datenschutzrecht und dessen Auswirkungen auf niedergelassene Ärzte wird viel, nicht selten widersprüchlich und bedrohlich berichtet. Die Ärzte werden dadurch nur verunsichert. Schauen wir uns einmal fachanwaltlich das geschilderte Beispiel an.

Sie berichten über die Auswirkungen des neuen Datenschutzrechts auf Ihre Kartekarten. Zunächst ist festzuhalten, dass nicht nur die in allen Mitgliedsstaaten unmittelbar geltende EU-Verordnung DS-GVO das neue Datenschutzrecht ausmacht, sondern auch ein zum gleichen Zeitpunkt in Kraft getretenes neues Bundesdatenschutzgesetz (BDSG-N; das „N“ steht für „neu“ in der praktischen Gesetzesarbeit, um das Gesetz in neuer Fassung von dem gleichnamigen vorhergehenden Gesetz zu unterscheiden). Beide Gesetze sind nur anwend-



Dr. jur.
Frank A. Stebner
(Salzgitter).

bar bei ganz oder teilweise automatisierter Verarbeitung personenbezogener Daten sowie für die nicht automatisierte Verarbeitung personenbezogener Daten, die in einem Dateisystem gespeichert sind oder gespeichert werden sollen (Art. 2 Abs. 1 DS-GVO). Wenn Sie also in herkömmlicher Weise handschriftliche Kartekarten führen, unterliegen diese nicht dem Datenschutzrecht. Das von Ihnen geschilderte Szenario ist ein Problem der ärztlichen Schweigepflicht, und zwar nach Berufsrecht, Strafrecht und zivilrechtlichem Haftungsrecht. Es ist nicht neu und hat mit dem Datenschutzrecht nichts zu tun. Die Verschwiegenheit des Arztes und seiner Mitarbeiter gehört zu den Kernpflichten der ärztlichen Tätigkeit. Sie ist schon immer einzuhalten gewesen.

Wenn ich Ihnen eine Empfehlung geben darf: Gute juristisch korrekte Informationen sollten die Basis Ihrer Meinungsbildung, weil beim Datenschutzrecht leider manchmal einiges in Veröffentlichungen hochgespielt wird. Die praktische Handhabung in Arztpraxen ist bei weitem nicht so kompliziert und aufwendig, wie manchmal der Eindruck vermittelt wird. ◀

Verfasser: Dr. jur. Frank A. Stebner
Rechtsanwalt, Fachanwalt für Medizinrecht,
Tel.: +49 5341-85310, Fax: +49 5341-853150, E-Mail: info@drstebner.de,
Internet: www.DrStebner.de

Hypogonadismus Testosterontherapie mit Zusatznutzen bei Begleiterkrankungen

Ein Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) ist assoziiert mit urologischen und endokrinologischen Komplikationen wie erektile Dysfunktion (ED) und Hypogonadismus. Bestätigt sich der Verdacht auf ein Testosterondefizit, wirkt sich ein Hormonausgleich langfristig auch positiv auf die metabolische Situation aus - und verringert die Mortalität.

Ein Testosteronmangel kann sich durch verschiedene Symptome äußern – insbesondere durch sexuelle Funktionsstörungen, Antriebslosigkeit und Stimmungsschwankungen. Verminderte Libido und ED sind die häufigsten Gründe für eine Testosterontherapie. Laut aktueller Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Urologie ist ein männlicher Hypogonadismus nicht nur bei typischen Anzeichen wie sexueller Dysfunktionen abzuklären, sondern auch bei DMT2, metabolischem Syndrom und Adipositas.

Praktisch jeder dritte DMT2-Patient wird nicht nach ED befragt und die Testosteronspiegel werden selten bestimmt, ergab eine britische Studie. „Damit wird eine wichtige Gelegenheit verpasst, die Gesundheit und Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern“, bedauerte Dr. Janine David (Porthcawl/Wales) beim 4. Symposium der Postgraduate International School of Men's Health (PRISM) in Brügge. Dabei reduziert der Testosteronausgleich langfristig die Mortalität hypogonadaler DMT2-Patienten.

Die TIMES-2-Studie weist bereits nach sechs Monaten transdermaler Testosterontherapie eine signifikant ($p=0,018$) verbesserte Insulinsensitivität (HOMA-IR) gegenüber Placebo aus. Ähnliche Ergebnisse lieferte eine Studie von Prof. Aksam Yassin (Doha/Qatar): Fünf Jahre Testosterontherapie führte zu kontinuierlichen Verbesserungen bei den wichtigsten Parametern des metabolischen Syndroms (Lipide, Blutdruck, HbA1c), Inflamationsmarkern und dem Körpergewicht. Nach Absetzen des Testosterons verschlechterten sich die Parameter wieder. Bei hypogonadalen Männern mit Miktionsbeschwerden aufgrund einer benignen Prostatahyperplasie hat der Urologe nach 42 Monaten signifikant verbesserte Werte in den Prostata-spezifischen Scores (IPSS, $p<0,05$) und beim Restharn ($p<0,001$) dokumentiert.

Transdermale Testosterontherapie zeigt vorteilhaftes Sicherheitsprofil

Bei hypogonadalen Patienten mit Komorbiditäten und höherem Alter zeigte sich die transdermale Gabe von Testosteron, beispielsweise als Gel, sicherer als Injektionen. Hier wurde ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und eine höhere Hospitalisierungsrate beschrieben. Testosteron-Gele können zudem beim Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen kurzfristig abgesetzt oder die Dosierung reduziert werden. Die Serumspiegel sinken je nach Gel-

präparat nach dem Absetzen in der Regel innerhalb kürzester Zeit, z.B. nach 48 Stunden bei Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g Gel, wieder auf den Ausgangswert ab.

Testosteron-Dosiergel als optimierte Variante mit verkleinerter Auftragsfläche

Eine dreijährige Studie belegt die Wirksamkeit des 1 %igen Gels: Die Sexualfunktion wurde normalisiert, die Stimmung verbessert, Muskelkraft und Knochendichte erhöht und die Fettmasse vermindert. Unerwünschte Nebenwirkungen wie zum Beispiel Hautirritationen oder ein deutlich erhöhter Hämatokrit traten nur bei wenigen Männern auf (10 % bzw. 9 %) und waren gut tolerierbar. Ein höher konzentriertes Gel im Dosierspender (Testogel® Dosiergel 16,2 mg/g Gel) optimiert die individuelle Dosierung (1 bis 4 Pumphybe) bei geringerem Auftragsvolumen. Nach Dosisitration resultierten gleichmäßige Serumspiegel im Normbereich, wie Prüf- und Erweiterungsstudie ausweisen. Dr. Jean Paul Deslypere, Direktor von PRISM, empfahl, bei älteren und komorbiden Patienten Serumspiegel im unteren bis mittleren Normbereich anzustreben. ◀

Quelle: 4. Symposium der Postgraduate International School of Men's Health (PRISM), 16.-17. November 2018, Brügge

Literatur unter www.urologen-infoportal.de/meldungen/aa_2019_testogel_februar.php

HPV-Impfung Abrechnung jetzt auch für Jungen über Kassenkarte möglich

Alle Kassenärztlichen Vereinigungen in Deutschland haben offiziell veröffentlicht, dass die HPV-Impfung für Jungen ab sofort analog zur Impfung für Mädchen verordnet und abgerechnet werden kann. Übernommen werden sowohl die Kosten der Standardimpfung für Jungen im Alter von 9-14 Jahren, als auch für die Nachholimpfung bis zum Alter von 17 Jahren. Die

Ständige Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut hatte im Juni letzten Jahres die Impfeempfehlung gegen HPV, die bis dahin lediglich für Mädchen galt, auch auf Jungen ausgeweitet. Der Beschluss zur Änderung der Schutzimpfungs-Richtlinie war bereits am 30. November 2018 in Kraft getreten. ◀

Quelle: MSD SHARP & DOHME GMBH

Prostatakrebs: Neues Computermodell erlaubt Prognose des Krankheitsverlaufs

Wie wird eine gesunde Zelle zu einem Tumor? Um diese Frage zu beantworten, hat ein Forschungsteam der Charité Berlin zusammen mit internationalen Arbeitsgruppen fast 300 Prostatatumoren untersucht. Die Ergebnisse beschreiben, wie sich die Erbinformation einer Prostatazelle auf dem Weg zur Entartung verändert. Mithilfe eines neu entwickelten Computermodells lässt sich nun berechnen, wie die Krankheit voraussichtlich verlaufen wird. Das soll maßgeschneiderte Therapien ermöglichen. Veröffentlicht wurde die Studie jetzt in der Fachzeitschrift *Cancer Cell*.

Prostatakrebs ist in Deutschland mit knapp 60.000 neu diagnostizierten Fällen pro Jahr die häufigste Krebserkrankung bei Männern. Der Tumor entwickelt sich in der Regel sehr langsam, nicht bei allen Patienten ist daher eine sofortige Therapie notwendig. Bisher war es jedoch nicht möglich, zwischen gutartigen und aggressiven Typen der Erkrankung zu unterscheiden – insbesondere, wenn der Tumor in einem frühen Stadium entdeckt wurde.

Um Kriterien für diese Unterscheidung zu erarbeiten, wurde das gesam-

te molekulare Profil von fast 300 Prostatatumoren untersucht. Dazu wird die Sequenz und die chemischen Veränderungen der Erbinformation entschlüsselt und die Genaktivität im Krebsgewebe gemessen. Die Analyse der Daten gab Hinweise auf die zeitliche Abfolge von Mutationsereignissen, durch die Prostatakrebs entsteht. „Wir konnten Tumor-Subtypen identifizieren, die verschieden schnell fortschreiten und deshalb unterschiedlich therapiert werden müssen“, sagt Prof. Dr. Thorsten Schlomm, Direktor der Klinik für Urologie an der Charité und einer der leitenden Studienautoren.

„Wir wissen jetzt, welche die frühesten Mutationen sind, die eine Entartung von Prostatazellen einleiten, und welche Mutationen häufig folgen, erläuterte Schlomm weiter.“ Auf Basis dieser Ergebnisse entwickelten die Wissenschaftler ein Computermodell, das den Krankheitsverlauf eines einzelnen Patienten prognostizieren kann. „Wenn der Tumor eines Patienten eine bestimmte Mutation aufweist, können wir nun vorhersagen, welche Mutation voraussichtlich als nächstes auftreten wird – und wie gut die Prognose des Patienten

ist“, erklärt Schlomm. „Unser Team arbeitet derzeit daran, das Computermodell an der Charité in die Behandlungsstrategie einzubinden, um vor einer Therapie deren Erfolg zu simulieren. Wir rechnen mit einem Zeithorizont von zwei bis drei Jahren, bis das algorithmusbasierte Vorgehen vollständig etabliert ist.“

Um die Verlässlichkeit der Vorhersage zu verbessern, plant das Forschungskonsortium, in den nächsten Jahren zusammen mit dem neu gegründeten Hauptstadt-Urologie-Netzwerk – einem Zusammenschluss der Charité mit niedergelassenen Urologen in Berlin und Brandenburg – zusätzliche Daten von einigen tausend Patienten zu sammeln und in das Computermodell einfließen zu lassen. In Zukunft soll das Programm Ärztinnen und Ärzten die Entscheidung erleichtern, welche individuelle Therapie bei welchem Patienten angeraten ist. *Red.* ◀

Gerhauser C, et al. 2018. Cancer Cell. 2018 Dec 10. doi: 10.1016/j.ccell.2018.10.016

Kontakt: Prof. Dr. Thorsten Schlomm, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Tel.: +49 30 450 515 002

Apalutamid: Neue Therapieoption für Männer mit Hochrisiko-M0CRPC

Die Europäische Kommission hat bereits am 17. Januar 2019 Apalutamid (Erleada®) für die Behandlung von Patienten mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (M0CRPC, nmCRPC) und mit hohem Metastasierungsrisiko (PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate) zugelassen. Damit steht nun ein weiteres Androgenrezeptor-Inhibitor der neuen Generation als wichtige Therapieoption für Männer mit Hochrisiko nmCRPC zur Verfügung.

Die Zulassung des neuen Medikaments basiert auf Daten aus der zu-

lassungsrelevanten Phase-III-Studie SPARTAN. Die Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Apalutamid plus ADT im Vergleich zur Placebo plus ADT bei 1.207 Patienten mit nmCRPC, die trotz kontinuierlicher ADT einen schnell ansteigenden PSA hatten.

Metastasierung und Tod um mehr als zwei Jahre hinausgezögert

Die mediane metastasenfremde Überlebenszeit betrug unter Apalutamid 40,5

Monate gegenüber 16,2 Monate unter Placebo. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten lag zu Studienbeginn in beiden Gruppen auf Niveau der Allgemeinbevölkerung in den USA und blieb zunächst stabil. Erst beim symptomatischen Progress, der unter Placebo signifikant früher eintrat als unter Apalutamid, kam es jeweils zu einer Verschlechterung. Die häufigsten Nebenwirkungen bzw. die den größten Unterschied zu Placebo zeigten, waren Hautausschlag, Gewichtsverlust, Ermüdung, Arthralgie und Stürze sowie Hypothyreose und Frakturen. *Red.* ◀

Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom Zulassung für Nivolumab plus Ipilimumab als Erstlinientherapie

Die Europäische Kommission hat der Kombination von Nivolumab (Opdivo®) und Ipilimumab (Yervoy®) als Erstlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil die Zulassung erteilt. Damit wurde erstmals eine immunonkologische Kombinations-therapie für Patienten mit dieser Art der Tumorerkrankung in der Europäischen Union zugelassen.

Die Zulassung beruht auf Ergebnissen der klinischen Phase-III-Studie CheckMate-214, die nach einer geplanten Zwischenauswertung vorzeitig gestoppt wurde. Die Ergebnisse zeigten, dass die Kombination von Nivolumab plus Ipilimumab zu einer signifikanten Verlängerung des Ge-

samtüberlebens (Overall Survival, OS) mit einem um 37% verringerten Sterberisiko bei Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil führte, verglichen mit dem derzeitigen Therapiestandard Sunitinib (HR: 0,63; 99,8%-Konfidenzintervall (KI): 0,44–0,89; $p < 0,0001$). Der OS-Vorteil zeigte sich unabhängig von der Höhe der PD-L1-Expression. Das mediane Gesamtüberleben wurde bei Patienten, die mit Nivolumab plus Ipilimumab behandelt wurden, noch nicht erreicht (95%-KI: 28,2 bis nicht abschätzbar) unter Sunitinib betrug es 25,9 Monate.

Nivolumab plus Ipilimumab führte zudem zu einem langanhaltenden Ansprechen bei einer höheren objektiven Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) von 41,6% (95%-

KI: 36,9–46,5; $p < 0,0001$; $n = 177/425$) verglichen mit 26,5% unter Sunitinib (95%-KI: 22,4–31,0; $n = 112/422$) sowie zu einer Komplettremissionsrate von 9,4% im Vergleich zu 1,2% in der Sunitinib-Gruppe. Die mediane Ansprechdauer war bei den Patienten, die auf die Behandlung mit Nivolumab plus Ipilimumab ansprachen, noch nicht erreicht (95%-KI: 21,8 bis nicht abschätzbar), verglichen mit 18,2 Monaten unter Sunitinib (95%-KI: 14,8 bis nicht abschätzbar). Die Kombination von Nivolumab plus Ipilimumab war gegenüber Sunitinib auch mit insgesamt weniger Nebenwirkungen vom Schweregrad 3 oder 4 assoziiert (65% versus 76%). ◀

Quelle: Bristol Myers Squibb GmbH

Harnblasenkarzinom Blasenkrebs-Schnelltest zur Erkennung von nicht muskel-invasiven High-grade Tumoren

Das nicht-muskelinvasive high-grade Harnblasenkarzinom ist durch eine hohe Rezidivrate und Progression zur Muskelinvasivität gekennzeichnet. Eine Studie der HELIOS Kliniken in Bad Saarow und des Lukaskrankenhauses in Neuss zeigte nun, dass der quantitativ messbare UBC® Rapid Schnelltest die Diagnostik und das Monitoring solcher Karzinome sehr gut ergänzt.

In der Studie wurden 242 Patienten mit einem bestätigtem Karzinom der Harnblase untersucht, davon 134 mit einem nicht muskelinvasivem low-grade Tumor (NMI-LG), 48 mit nicht muskelinvasivem high-grade Tumor (NMI-HG) und 60 mit muskelinvasivem high-grade Tumor (MI-HG). UBC® Rapid wurde im Urin der Patienten quantitativ mit einem Point-of-Care Messgerät (concile® Q100) gemessen.

Die UBC-Konzentration war im Urin von Blasenkrebs-Patienten signifikant erhöht gegenüber gesunden Kontrollpersonen. Bei NMI-LG betrug die mittlere Konzentration des Blasenkrebs-Markers 30,9 µg/l, bei NMI-HG 95,5 µg/l, bei MI-HG 66,9 µg/l und bei gesunden Kontrollpersonen 7,7 µg/l. UBC® Rapid zeigte bei einem Cut-off Wert von 10 µg/l eine Sensitivität von 75,0% bei nicht muskelinvasiven High-grade Tumoren.

Laut Thorsten Ecke von den HELIOS Kliniken in Bad Saarow, dem Leiter der Studie, könnte UBC® Rapid aufgrund der hohen Sensitivität das Risikoprofil von NMI-HG Tumoren ergänzen. „Der Test ist einfacher durchzuführen als aufwändige genetische Marker und erlaubt eine Ergänzung der Risikostratifizierung“, so Ecke.

Die Spezifität von UBC® Rapid betrug in dieser Multizenterstudie 93,8%. Der mit dem concile® Q100 Gerät quantitativ messbare Blasenkrebs-Marker liefert somit bei Beachtung der Ausschlusskriterien wie Blasen- oder Nierensteine, Infektionen oder mechanische Manipulationen nur selten erhöhte Werte, wenn kein Blasenkarzinom besteht.

Die Ergebnisse zur Leistungsfähigkeit von UBC® Rapid waren in den beiden Studienzentren reproduzierbar und auch vergleichbar mit denen anderer Studienzentren in den letzten Jahre. ◀

Ecke TH, et al. 2018. UBC® Rapid Test – A Urinary Point-of-Care (POC) Assay for Diagnosis of Bladder Cancer with a focus on Non-Muscle Invasive High-Grade Tumors: Results of a Multicenter-Study. Int J Mol Sci 19:3941. (Durchführung der Studie mit Unterstützung von IDL Biotech bzw. der concile GmbH)

Quelle: concile GmbH

Biomarker für aggressiven Blasenkrebs entdeckt

Bisher war es schwierig, bestimmte Blasentumore von Entzündungen zu unterscheiden. Denn mikroskopisch betrachtet unterscheidet sich das aggressive Carcinoma in situ kaum von einer starken Blasenentzündung. Ein neuer Biomarker soll nun die Diagnostik erleichtern. Mithilfe eines neuen Ansatzes der Label-freien Digital-Pathologie in Kombination mit Proteomik entdeckten Bochumer Forscher das Protein AHANAK2 als zuverlässigen Biomarker für das Carcinoma in situ.

Im Zweifel muss die Blase entfernt werden

Da das Carcinoma in situ äußerst aggressiv ist, wird Patienten im Zweifel die Blase entfernt, auch auf die Gefahr hin, dass sie nur eine Entzündung haben. Um die Diagnostik zu vereinfachen und Patienten unnötige Operationen zu ersparen, suchte

das Bochumer Forscherteam nach einem Biomarker. Dazu sammelten sie Gewebeprobe mit hochgradigem Karzinom und Entzündung aus vollständig entfernten Blasen von Blasenkrebs-Patienten.

Automatisierte Label-freie Digital-Pathologie

Diese Gewebeprobe wurden mit einem neu entwickelten Verfahren, der Label-freien digitalen Pathologie, klassifiziert. Dabei wird das Gewebe nicht mit Chemikalien, sondern mithilfe eines Computers eingefärbt, um die morphologischen Veränderungen sichtbar zu machen. Die Färbung basiert auf Infrarotspektren, die wie ein Fingerabdruck den biochemischen Zustand anzeigen.

Mit diesem Verfahren konnten die Biophysiker in unbehandelten Gewebeprobe automatisch und Label-frei homogene Re-

gionen jeweils von Tumor und Entzündung eingrenzen. Mit der Lasermikrodissektion konnten die Geweberegionen dann automatisiert ausgeschnitten werden.

Aus den selektierten homogenen Gewebeprobe identifizierte man mehr als 2.000 darin enthaltene Proteine. Etwa 80 Proteine unterschieden sich in ihrer Menge signifikant. Die drei interessantesten dieser Biomarker-Kandidaten wurden dann daraufhin geprüft, ob sie sich für den diagnostischen Einsatz gut anfärben lassen und auch in großen Patientenkohorten verändert sind. So blieb das aussagekräftigere Biomarker übrig - das Protein AHANAK2. ◀

Witzke KE, Großerüschkamp F, Jütte H, et al. 2019. Integrated fourier transform infrared imaging and proteomics for identification of a candidate histochemical biomarker in bladder cancer, in: American Journal of Pathology, 2019, DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.11.018, <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.11.018>

Quelle: RUB

urologen.info

17. Jahrgang 2019

www.andrologen.info

www.urologen-infoportal.de

Herausgeber:

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. (PhD) 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

PD Dr. med. Markus Schenck

Prof. Dr. med. Frank Sommer

Prof. Dr. med. Herbert Sperling

Prof. Dr. med. Ulrich Wetterauer

Dr. med. Jörn H. Witt

Prof. Dr. med. Vahudin Zuger

Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Druckauflage: 4 600



Lektorat:

Martin Werner

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadata vom 01.01.2019

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@pro-anima.de

Hinweis

Angaben zu Dosierungen, Anwendungs-hinweisen, Applikationsformen sind vom jeweiligen Anwender auf die Richtigkeit zu prüfen.

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

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

ISSN: 2196-4874

Anzeige