

## In dieser Ausgabe:

### Uro-Onkologie

#### Nierenzellkarzinom

EAU-Guidelines: Kombinations-therapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren

Pembrolizumab als adjuvante Therapie nach Nephrektomie

#### Prostatakarzinom

Aktuelle Studie zu ADT und Strahlentherapie

Empfehlung zur Testung auf BRCA 1/2-Mutationen in der aktuellen S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom

### Urologie

Steht die medikamentöse BPH-Therapie mit Herzinsuffizienz in Verbindung?

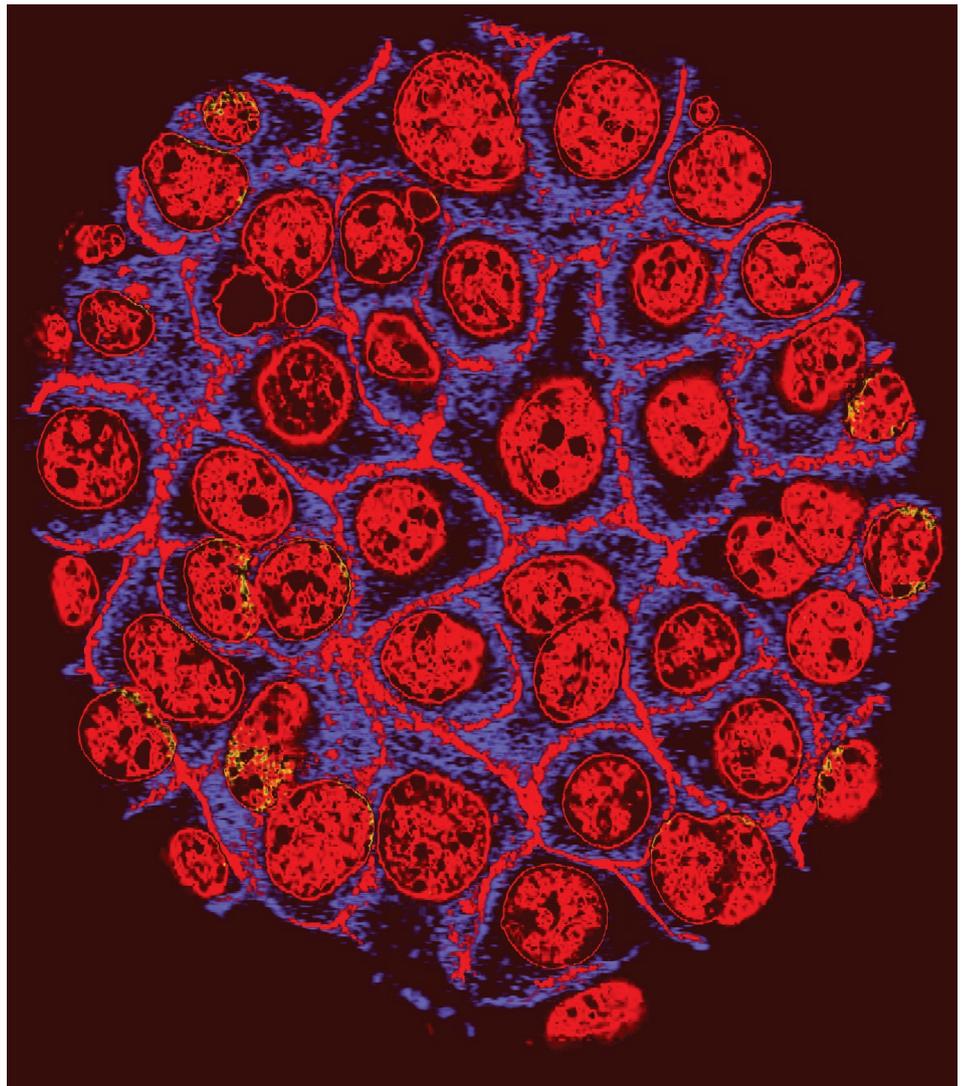
### Andrologie

Berichte vom ESHRE 2021

Penile Hämodynamik bei ED-Patienten mit Angststörung

Covid-19 und Androgenität

**Medizinrecht:** Elektronische Patientenakte - Aktuelles BGH-Urteil



Anzeige

## URO-ONKOLOGIE

- 112-123 **Metastasen Chirurgie in der Urologie**  
Einsatz und Möglichkeiten der roboterassistierten Laparoskopie
- Nierenzellkarzinom**  
Präoperativ erhöhtes C-reaktives Protein mit verschlechterter Nierenfunktion und nicht krebsbedingter Mortalität assoziiert
- Nierenzellkarzinom**  
Pembrolizumab als adjuvante Therapie nach Nephrektomie
- Metastasiertes klarzelliges Nierenzellkarzinom**  
Nivolumab plus Cabozantinib als dritte im Bunde der Erstlinienkombinationstherapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren
- Prostatakarzinom mit intermediärem Risiko**  
Androgendeprivationstherapie und Strahlentherapie: Randomisierte Phase-III-Studie
- Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs**  
Lutetium-177-PSMA-617 bei Männern mit PSMA-positivem mCRPC
- Immunogenes Priming mit <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 plus Pembrolizumab
- Aktuelle S3-Leitlinie zur systemischen Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms empfiehlt Testung auf BRCA 1/2-Mutationen

## ANDROLOGIE

- 124-129 **Kongressbericht vom ESHRE 2021**  
Daten zur langfristigen Gesundheit der IVF/ICSI-Kinder und neue genetische Ursachen der männlichen Subfertilität
- Werden bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakrebs die Ergebnisse einer Androgendeprivationstherapie durch das Baseline-Serumtestosteron beeinflusst?
- Penile Rehabilitation bei erektiler Dysfunktion nach radikaler Prostatektomie
- Penile Hämodynamik bei Patienten mit erektiler Dysfunktion und Angststörung
- Covid-19 und Androgenität**  
Kürzere (CAG)<sub>n</sub>-Allele im Androgenrezeptor-Gen schützen vor lebensbedrohender COVID-19

## Medizinrecht

- 130-131 Aktuelles Urteil des BGH zur elektronischen Patientenakte

## UROLOGIE

- 132-141 **Innovative minimal-invasive Therapieoption bei BPS**  
Die konvektive Wasserdampf-Ablation mit dem Rezum™-System
- Verzicht auf antimikrobielle Prophylaxe bei transurethraler Resektion der Prostata sicher?
- Steht die medikamentöse Therapie der BPH mit Herzinsuffizienz in Verbindung?

## PHARMAFORUM / Meldungen / NEWS

- 142-143 mHSPC: Erfolgversprechende Therapie mit Apalutamid plus ADT
- Harnwegsinfektionen: Nitroxolin forte wieder verfügbar
- Neu: Orthomol Natal pre
- Vorhersage schwerer COVID-19-Verläufe anhand von Blut- und Urinwerten
- Impressum**

# Metastasenchirurgie in der Urologie Einsatz und Möglichkeiten der roboterassistierten Laparoskopie

David Kajaia, Benjamin Hager, Stefan Kliebisch, Karl Weingärtner, Vahudin Zugor

Klinik für Urologie, Kinderurologie und roboterassistierte minimalinvasive Urologie, Bamberg, Sozialstiftung Bamberg



Benjamin Hager, Klinik für Urologie, Kinderurologie und roboterassistierte minimalinvasive Urologie, Bamberg

## Einleitung

Die Inzidenz des Nierenzellkarzinoms liegt bei ca. 15.000 Fällen pro Jahr. Eine besondere klinische Situation entsteht in einigen Fällen durch das Auftreten von metachronen Metastasen bzw. Lokalrezidiven. Hier bietet sich dem behandelten Arzt die Möglichkeit einer chirurgischen Lokaltherapie im Sinne einer kompletten Resektion. Dies wird sowohl in der aktuellen S3-Leitlinie, wie auch der EAU-Guideline empfohlen. Die Grundlage hierfür basiert auf retrospektiven Beobachtungsstudien, da derzeit keine randomisiert-prospektiven Studien verfügbar sind.

In diesem Artikel stellen wir drei aktuelle Fallberichte (Tab.) aus dem Bereich der Metastasenchirurgie, in Bezug auf das Nierenzellkarzinom, vor. Diese Fälle wurden an unserer Klinik roboterassistiert operiert. Dies soll verdeutlichen, dass die Anwendung eines OP-Roboters in einem technisch anspruchsvollen Gebiet, mit der Herausforderung von Verwachsungen und einer geänderten Anatomie, durchaus möglich ist.

## Fallserie

Es handelt sich bei den beschriebenen Fällen um 3 Patienten der hiesigen Klinik aus dem Jahr 2020, welche erfolgreich robotisch-assistiert, minimal-invasiv operiert werden konnten. Der erste Fall betrifft eine weibliche 80-jährige Patientin mit dem Nachweis einer paraaortalen Lymphknotenmetastase, welche 8 Monate nach vorheriger Nephrektomie nachgewiesen wurde (**Abb. 1**).

Die Fälle 2 und 3 zeigen jeweils ein Lokalrezidiv eines Nierenzellkarzinoms 6 bzw. 20 Jahre nach vorheriger Nephrektomie. Beide Patienten waren ebenfalls älter als 80 Jahre. Die Lokalrezidive sind in **Abbildung 2** und **3** dargestellt.

Alle drei Fälle konnten robotisch-assistiert, laparoskopisch operiert werden. Eine Konversion auf offen-chirurgisch war in keinem Fall erforderlich. Die Operationszeiten lagen zwischen 113 und 170 Minuten. Der 3. Fall betraf eine 83-jährige Patientin, intraoperativ war eine ausgedehnte Adhäsionolyse nach Voroperationen (offene lumbale Tumornephrektomie, laparoskopische Cholezystektomie, Hys-

terektomie, sowie Ovarrektomie mit Radiatio bei Endometriumkarzinom) erforderlich. In diesem Fall war auch die perioperative Gabe von 3 Erythrozytenkonzentraten notwendig. Dennoch war die Entlassung bereits am 8. postoperativen Tag in subjektiven Wohlbefinden möglich.

Histologisch zeigte sich jeweils der Nachweis eines Rezidivs/Metastase des vorbekannten Nierenzellkarzinoms. Die Resektionsränder waren jeweils tumorfrei (R0). Bis zum jetzigen Zeitpunkt (>10 Monate postoperativ) sind keine weiteren Rezidive im Rahmen der Nachsorge bekannt.

## Diskussion

Die Metastasenchirurgie, in Bezug auf das Nierenzellkarzinom, stellt sicherlich eine anspruchsvolle Disziplin dar. Das Operationsgebiet kann in erheblichem Maße Verwachsungen aufweisen. Bei Auftreten der Metastase im Sinne eines Lokalrezidivs besteht hier vor allem die Problematik von Verwachsungen und einer geänderten Anatomie. Regionale Metastasen bzw. Fernmetastasen können zum Teil ungünstig gelegen und somit schwierig erreichbar sein. Dennoch wird beim Nierenzellkarzinom entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie bei metachroner Metastasierung eine Resektion der Metastasen empfohlen, sollte dies technisch möglich sein [1]. Diese Empfehlung wird auch in der EAU Guideline gegeben [2].

Die Zeit bis zum Auftreten des Lokalrezidivs bzw. der Metastasierung scheint hierbei ein sehr wichtiger Prognosefaktor zu sein. Herout et.

Fallübersicht				
Patient	Histologie	Auftreten	Schnitt-Naht-Zeit	Entlassung
1. Weiblich, 80 J.	LK-Met. paraaortal eines vorbekannten NCC	8 Monate nach Nephrektomie	113 min	5. p.o. Tag
2. Männlich, 81 J.	Lokalrezidiv eines NCC	20 J. nach Nephrektomie	121 min	4. p.o. Tag
3. Weiblich, 83 J.	Lokalrezidiv eines NCC	6 J. nach Nephrektomie	170 min	8. p.o. Tag

al beschreibt in einer Serie von 54 Patienten, dass ein Zeitraum größer zwei Jahren ab Diagnosestellung des Primärtumors bis zum Auftreten des Rezidivs, mit einem Langzeitüberleben assoziiert war [3].

Die systemische Therapie scheint aktuell, im Falle einer Resektabilität keine primäre Option zu sein. Möglicherweise könnte diese aber im Rahmen eines multimodalen Ansatzes zukünftig, insbesondere im Zeitalter der Immuncheckpoint-Inhibitoren, zum Einsatz kommen [4].

Traditionell wurden diese Operationen offen-chirurgisch durchgeführt [5, 6]. Verschieden neuere operative Techniken wurden in den letzten Jahren beschrieben, so berichtet z.B. Sanli et al. [7] über die laparoskopische Resektion. Neuere Arbeiten beschreiben auch den Einsatz der robotischen Chirurgie auf diesem Gebiet [8-10], diese Ergebnisse können wir bestätigen. Die präsentierten Fallbeispiele zeigen, dass im Bereich der Metastasen-chirurgie, die Anwendung eines OP-Roboters möglich ist, auch wenn dies operativ anspruchsvoll ist. Dem Operateur kommen hier jedoch im Vergleich zur konventionellen Laparoskopie die Vorteile, wie die dreidimensionale Sicht, artikulierte Instrumentenbewegungen, ein ausgefilterter Handtremor, die ergonomische Arbeitsposition des Operateurs, sowie eine verkürzte Lernkurve, entgegen. Aufgrund dessen ist zu erwarten, dass mit der weiter zunehmenden Verfügbarkeit robotischer Systeme und ihrer Verbreitung, zukünftig solche Operationen immer häufiger robotisch-assistiert durchgeführt werden.

In den drei oben beschriebenen Fällen lagen die Schnitt-Naht-Zeiten zwischen 113 und 170 min. Die Entlassung war zwischen dem 4. und 8. postoperativen Tag möglich. Dies liegt im vergleichbaren Rahmen zur konventionell-laparoskopischen Operation in diesem Gebiet. Sanli et al. [7] berichtet in seiner eigenen Arbeit über eine Operationszeit zwi-

schen 70 und 110 min und zeigt in einer Übersicht, welche mehrere retrospektive Studien zusammenfasst, dass die durchschnittliche Operationszeit bei 167 min lag. Die Entlassung war in seiner Serie zwischen dem 2. und 8. postoperativen Tag erfolgt.

### Fazit

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Entfernung von Lokalrezidiven bzw. regionären Metastasen, eines zuvor behandelten Nierenzellkarzinoms, robotisch-assistiert durchgeführt werden kann. Zukünftig ist zu erwarten, dass in diesem Bereich die Verwendung eines OP-Roboter-Systems noch häufigere Anwendung finden wird. Es gilt nun diese Patienten in größeren Studien zusammenzufassen um die Qualität und die langfristigen Verläufe mit hoher Evidenz bewerten zu können. ◀

*Korrespondenzadresse: Benjamin Hager, Klinik für Urologie, Kinderurologie und roboterassistierte minimalinvasive Urologie, Bugerstrasse 80, 96049 Bamberg.*

### Literatur:

- [1] Doehn C, Grunwald V, Steiner T, et al. 2016. The Diagnosis, Treatment, and Follow-up of Renal Cell Carcinoma. Dtsch Arztebl Int 113: 590-596
- [2] Bedke J, Albiges L, Capitanio U, et al. 2021. The 2021 Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibitor-based Combination Therapies for Treatment-naïve Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma Are Standard of Care. Eur Urol 2021. doi: 10.1016/j.eururo.2021.04.042
- [3] Herout R, Graff J, Borkowetz A, et al. 2018. Surgical resection of locally recurrent renal cell carcinoma after nephrectomy: Oncological outcome and predictors of survival. Urol Oncol 36: 11 e11-11 e16
- [4] Tanguay S, Pisters LL, Lawrence DD, et al. 1996. Therapy of locally recurrent renal cell carcinoma after nephrectomy. J Urol 155: 26-29
- [5] Sandhu SS, Symes A, A'Hern R, et al. 2005. Surgical excision of isolated renal-bed recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. BJU Int 95: 522-525
- [6] Master VA, Gottschalk AR, Kane C, et al. 2005. Management of isolated renal fossa recurrence following radical nephrectomy. J Urol 174: 473-477; discussion 477.
- [7] Sanli O, Erdem S, Tefik T, et al. 2012. Laparoscopic excision of local recurrence of renal cell carcinoma. JSLS 16: 597-605
- [8] Gilbert D, Abaza R. 2015. Robotic excision of recurrent renal cell carcinomas with

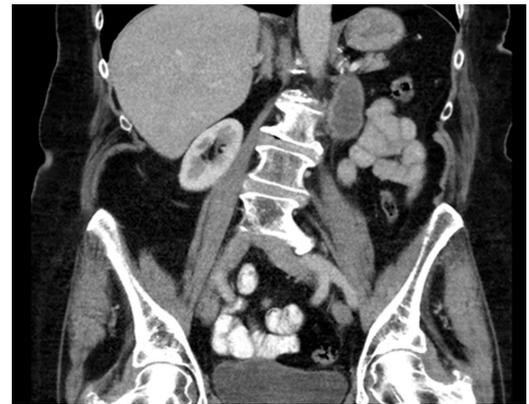


Abb. 1: Computertomographie mit Nachweis einer einschmelzenden ca. 2,6 x 4,5 cm großen Metastase paraaortal links in der ehemaligen Nierenloge.



Abb. 2: Computertomographie mit Nachweis eines Lokalrezidiv (ca. 3,5 cm) im Bereich der rechten Nierenloge.

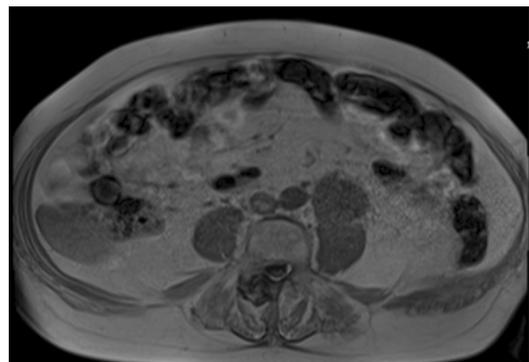


Abb. 3: Magnetresonanztomographie mit Nachweis eines Lokalrezidiv (ca. 5,0 cm) im Bereich der rechten Nierenloge.

laparoscopic ultrasound assistance. Urology 85: 1206-1210

- [9] Ghandour R, Miranda AF, Singla N, et al. 2020. Feasibility and Safety of Robotic Excision of Ipsilateral Retroperitoneal Recurrence After Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma. Urology 145: 159-165
- [10] Boni A, Cochetti G, Ascani S, et al. 2018. Robotic treatment of oligometastatic kidney tumor with synchronous pancreatic metastasis: case report and review of the literature. BMC Surg 18: 40.

## Nierenzellkarzinom

## Präoperativ erhöhtes C-reaktives Protein mit verschlechterter Nierenfunktion und nicht krebsbedingter Mortalität assoziiert

• Bei Patienten mit einem Nierenzellkarzinom der Stadien 1 und 2 war ein erhöhtes CRP vor der Nephrektomie unabhängig mit fortschreitender Verschlechterung der Nierenfunktion und mit nicht krebsbedingter Mortalität assoziiert.

• Die Ergebnisse legen für Patienten mit erhöhtem CRP und einem NZK der Stadien 1 und 2 die Indikation einer nephronschonenden Operation nahe, sofern diese onkologisch durchführbar und zweckmäßig ist.

Die operative Behandlung von Nierentumoren ist ein Balanceakt zwischen onkologischer Kontrolle und dem Erhalt der globalen Nierenfunktion. Insofern ist nach den aktuellen Richtlinien der European Association of Urology und der American Society of Clinical Oncology die medizinische Bewertung der Risikofaktoren für Niereninsuffizienz in die Abwägung einer partiellen Nephrektomie bei ausgewählten Patienten einzubeziehen. In neueren nephrologischen Studien wurde das C-reaktive Protein (CRP) unter anderen neuen Risikofaktoren/Biomarkern für die Entwicklung von Niereninsuffizienz identifiziert. Aktuell wurde die Assoziation von präoperativem CRP und nicht krebsbedingter Mortalität (NKM) bei Patienten analysiert, die sich der Operation eines lokalisierten Nierenzellkarzinoms (NZK) unterzogen.

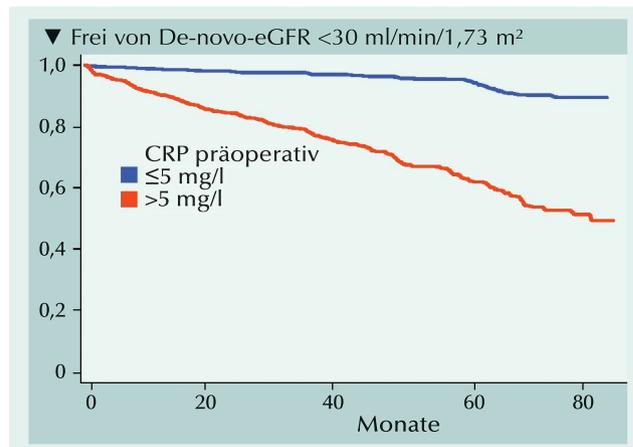
In die retrospektive Analyse flossen Daten von 1.987 Patienten aus mehreren Zentren ein, die sich mit einem NZK der klinischen Stadien 1–2 von 2006 bis 2017 einer radikalen oder partiellen Nephrektomie unterzogen hatten. In deskriptiven Analysen wurde zwischen einer Gruppe mit normalem und einer Gruppe mit erhöhtem CRP vor der Operation unterschieden (n-CRP:  $\leq 5$  mg/l bzw. e-CRP:  $> 5$  mg/l). Primärer Endpunkt war die NKM. Die Progression zu chronischer Niereninsuffizienz der Stadien 3–4 (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR]  $< 60$ ,  $< 45$  und  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) waren sekundäre Endpunkte.

Für die Patienten der n-CRP-Gruppe (n=963) und der e-CRP-Gruppe (n=1.024) betrug der Nachbeobachtungszeitraum median 32,0 Monate.

Das Alter war mit 59 bzw. 60 Jahren in beiden Gruppen etwa gleich. Männer waren mit 36,8% vs. 27,8% und Afroamerikaner mit 22,6% vs. 2,9%, in der e-CRP-Gruppe vermehrt vertreten. Patienten mit erhöhtem CRP hatten einen höheren BMI ( $p < 0,001$ ) größere Tumore (4,5 vs. 3,30 cm;  $p < 0,001$ ) und vermehrt eine radikale Nephrektomie (47,8% vs. 43,2%,  $p = 0,047$ ). Die Veränderung der eGFR (präoperativ bis zum letzten Follow-up) war in der e-CRP-Gruppe im Vergleich zur n-CRP-Gruppe signifikant größer (14,6 vs. 9,53 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>;  $p < 0,001$ ). Patienten mit erhöhtem CRP hatten signifikant höhere Raten an De-novo-eGFR  $< 45$  und  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, Aufnahme der Hämodialyse beim letzten Follow-up (3,8% vs. 0,8%,  $p < 0,001$ ) und NKM (6,0% vs. 1,4%,  $p < 0,001$ ).

Ein erhöhtes CRP war statistisch signifikant mit der Entwicklung einer De-novo-eGFR  $< 60$ ,  $< 45$  und  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> assoziiert. Weitere signifikante unabhängige Risikofaktoren für eine De-novo-eGFR von  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> waren das Alter, geringe präoperative eGFR, Tumorgöße und radikale Nephrektomie. Für eine De-novo-eGFR  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> waren es Alter, präoperative eGFR und radikale Nephrektomie und für eine De-novo-eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, Alter und erniedrigte präoperative eGFR.

Aus einer Reihe von Risikofaktoren für NKM wie Alter, Hypertonie, eGFR  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, Diabetes mellitus, koronare Herzkrankheit, CRP-Spiegel und Operationsart, erwies sich erhöhtes präoperatives CRP (HR 2,18,  $p < 0,001$ ) in multivariabler Analyse als der stärkste Risikofaktor. Ein normaler CRP-Spiegel war im Vergleich mit einem erhöhten CRP-Spiegel mit deutlich besserer 5-Jahres-Freiheit von einer De-novo-eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (70% vs. 59%,  $p < 0,001$ ), einer De-novo-eGFR  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (87% vs. 62%,  $p < 0,001$ ) und einer De-novo-eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (95% vs. 66%,  $p < 0,001$ ; **Abb.**) assoziiert. Ein normaler CRP-Spiegel stand mit geringerer 5-jahres-NKM im Zusammenhang (2% vs. 20%). *Red. ◀*



**Abb.:** Freiheit einer De-novo-eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in den Behandlungsgruppen mit normalem CRP ( $\leq 5$  mg/l) und erhöhtem CRP ( $> 5$  mg/l) vor der Behandlung.

Cotta BH, Meagher MF, Patil D, et al. 2021. Elevated preoperative C-reactive protein is associated with renal functional decline and non-cancer mortality in surgically treated renal cell carcinoma: analysis from the International Marker Consortium for Renal Cancer (INMARC). *BJU Int* 127:311-317.



## Nierenzellkarzinom (NZK)

### Pembrolizumab als adjuvante Therapie nach Nephrektomie

Bei nahezu jedem zweiten Patienten mit einem Nierenzellkarzinom (NZK) im Frühstadium kommt es nach der Operation zu einem Rezidiv. Dennoch gibt es bei lokoregionalem NZK keine gemeinhin akzeptierte evidenzbasierte adjuvante Therapie. Als eine interessante Strategie in dieser Situation bietet sich die adjuvante Immuntherapie an. In der Studie KEYNOTE-564 sollte Pembrolizumab als adjuvante Therapie für Patienten mit NZK gegenüber Placebo bewertet werden.

- Mit Pembrolizumab hatten Patienten mit intermediär/hohem, Hochrisiko- oder M1 NED-Nierenzellkarzinom eine gegenüber Placebo klinisch bedeutsame Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens.

- Es handelt sich um die erste positive Phase-III-Studie mit einem Checkpoint-inhibitor für das Nierenzellkarzinom in der adjuvanten Situation.

- Die Ergebnisse von KEYNOTE-564 sprechen für Pembrolizumab als eine potenzielle neue Standardbehandlung für Patienten mit NZK in der adjuvanten Situation.

- Die Untersuchung wird für die Evaluierung des bedeutsamen sekundärem Endpunkts Gesamtüberleben fortgesetzt.

In der Multicenterstudie der Phase III, KEYNOTE-564, wird Pembrolizumab als Monotherapie versus Placebo bei Patienten mit histologisch bestätigtem klarzelligen NZK als adjuvante Therapie geprüft. Intermediär- bis Hochrisiko-Tumor (pT2, Grad 4 oder sarcomatoide Histologie, N0 M0; oder pT3 jeden Grades, N0 M0, Hochrisiko-pT4, jeden Grades, N0 M0; oder pT jedes Stadium, jeder Grad, N+ M0 oder M1 NED (no evidence of disease; kein Nachweis des Tumors nachdem der Primärtumor plus Weichteilmetastasen vollständig reseziert  $\leq 1$  Jahr seit der Nephrektomie). Die Patienten hatten sich  $\leq 12$  Wochen vor der Randomisierung der Nephrektomie unterzogen, hatten systemische Therapien und hatten einen ECOG-PS 0 oder 1. Die Studienmedikation wurde bis zu 17 Zyklen ( $\approx 1$  Jahr) verabreicht.

Der primäre Endpunkt war krankheitsfreies Überleben (DFS) nach Beurteilung des Untersuchers bei

allen randomisierten Patienten (Intention-to-Treat (ITT)-Population). Hauptsächlicher sekundärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Sicherheit und Tolerierbarkeit waren weitere sekundäre Endpunkte, die bei allen behandelten Patienten registriert wurden.

#### Patienten

Mitte 2019 waren 994 Patienten 1:1 in einen Pembrolizumab- (n=496) oder Placebo-Arm (n=498) randomisiert worden. Die Baseline-Charakteristika zwischen den Behandlungsarmen waren im Allgemeinen gut ausgewogen. Bis zum Datenschnitt am 14. Dezember 2020 betrug das mediane Follow-up 24,1 Monate (14,9–41,5). Keine Patienten verbleiben auf der Studienmedikation.

#### Primärer Endpunkt: Krankheitsfreies Überleben

Bei der ersten vorher festgelegten Interimsanalyse war der primä-

re Endpunkt erfüllt (die mediane DFS-Rate war in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht, HR 0,68;  $p=0,0010$ ). Der Anteil Patienten mit DFS nach 24 Monaten betrug mit Pembrolizumab 77,3% vs. 68,1% mit Placebo (Abb.). Der DFS-Benefit war einheitlich in allen Subgruppen nachweisbar.

#### Sekundärer Endpunkt: Gesamtüberleben

Die geschätzte OS-Rate nach 24 Monaten betrug mit Pembrolizumab 96,6% vs. 93,5% mit Placebo. Es wurden insgesamt 51 OS-Ereignisse registriert (18 im Pembrolizumab-Arm, 33 im Placeboarm). Das mediane OS war in beiden Armen nicht erreicht worden (HR, 0,54, 95% KI 0,30–0,96;  $p=0,0164$ ); Mit Pembrolizumab betrug die geschätzte OS-Rate nach 24 Monaten 96,6% versus 93,5% mit Placebo.

#### Sicherheit

Mit Pembrolizumab erlitten 470 Patienten (96,3%)  $\geq 1$  allgemeines unerwünschtes Ereignis (AE). Mit Placebo waren es 452 Patienten (91,1%). Allgemeine AEs der Grade 3–5 kamen bei 158 Patienten (32,4%) im Pembrolizumab-Arm und bei 88 Patienten (17,7%) im Placeboarm vor. Keine Tode wurden im Zusammenhang mit Pembrolizumab registriert. Als häufigste immunbezogene AEs traten Hypothyreoidismus der Grade 1–2 (Pembro/Placebo: 21,1:3,6) und Hyperthyreoidismus der Grade 1–2 (Pembro/Placebo: 11,9:0,2) auf. *Red. ◀*

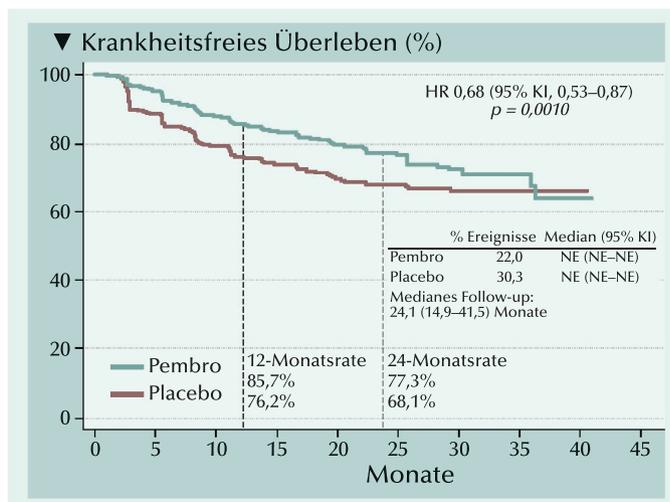


Abb.: Kaplan-Meier-Schätzungen des krankheitsfreien Überlebens nach Behandlungsarmen. HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall.

Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. 2021. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for patients with renal cell carcinoma: Randomized, double-blind, phase III KEYNOTE-564 study. J Clin Oncol 39(suppl 15), abstr LBA5.

## Metastasiertes klarzelliges Nierenzellkarzinom

# Nivolumab plus Cabozantinib als dritter im Bunde der Erstlinienkombinationstherapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren

Neue Studienergebnisse von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei fortgeschrittenem Nierenkrebs bestätigen einen Überlebensbenefit mit Cabozantinib plus Nivolumab, Pembrolizumab plus Axitinib und Ipilimumab plus Nivolumab. Diese Kombinationstherapien sind als Erstlinienbehandlung für fortgeschrittenen Nierenkrebs von der European Association of Urology empfohlen.

Von drei randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studien, mit denen die Immuncheckpoint-Blockade (PD-1 oder seines Liganden PD-L1) bei fortgeschrittenem, klarzelligem Nierenzellkarzinom (NZK) untersucht wird, sind seit kurzem neue Studiendaten mit einem längeren Follow-up verfügbar. Das CheckMate-9ER-Ergebnis weist für die Kombination von Cabozantinib plus Nivolumab einen verbesserten Benefit für progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) nach. Das Update von Keynote-426 zeigte einen anhaltenden OS-Benefit für Pembrolizumab plus Axitinib in der Intention-to-Treat-Population, mit einem PFS-Benefit über alle International Metastatic Database Consortium (IMDC)-Subgruppen. Ein Update von CheckMate 214 bestätigte den langfristigen Benefit von Ipilimumab plus Nivolumab bei Patienten mit intermediärem und ungünstigem

IMDC-Risiko. Das Gremium für die RCC-Guidelines empfiehlt diese Kombinationen mit Tyrosinkinase-Inhibitoren plus Immuntherapie weiterhin über die IMDC-Risikogruppen hinweg für therapienaive Patienten mit fortgeschrittenem NZK und die duale Immuntherapie mit Ipilimumab plus Nivolumab für Patienten mit intermediärem und ungünstigem IMDC-Risiko.

Als jüngste Studie des behandlungsnaiven metastasierten klarzelligen NZK wurde CheckMate 9ER publik gemacht. In ihr waren 651 Patienten zu Nivolumab plus Cabozantinib (n=323) oder Sunitinib (n=328) randomisiert worden. Als primärer Endpunkt war das von einem unabhängigen zentralen Review bewertete PFS in der Intention-to-Treat (ITT)-Population mit Nivolumab plus Cabozantinib gegenüber Sunitinib signifikant verlängert (16,6 Monate vs. 8,3 Monate; Hazard Ratio [HR] 0,51;  $p < 0,0001$ ). Auch beim OS

als sekundärer Endpunkt erreichte Nivolumab plus Cabozantinib einen signifikant vorteilhaften Benefit gegenüber Sunitinib (HR 0,60;  $p = 0,0010$ ). Die Interimsergebnisse beruhen auf einem medianen Follow-up von 18,1 Monaten. Die unabhängig festgestellte objektive Ansprechrate betrug 56% versus 27% – darunter 8% Komplettansprechen mit Nivolumab plus Cabozantinib und 4% mit Sunitinib. Die Effektivität wurde unabhängig von der IMDC-Risikogruppe oder dem PD-L1-Status festgestellt.

Behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 traten bei 61% der Patienten unter Nivolumab plus Cabozantinib und bei 51% unter Sunitinib auf. *Red. ◀*

Bedke J, Albiges L, Capitanio U, et al. 2021. Updated European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: Nivolumab plus cabozantinib joins immune checkpoint inhibition combination therapies for treatment-naïve Metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 79:339-342.



# Ihre Meinung zählt!

Deshalb befragen wir Sie zur **Qualität in der medizinischen Fachpresse** in den nächsten Wochen zusammen mit

**ifak**

**Machen Sie mit!**

## Prostatakarzinom mit intermediärem Risiko Androgendeprivationstherapie und Strahlentherapie: Randomisierte Phase-III-Studie

• Bei Patienten mit Intermediärrisiko-Prostatakrebs (IRPC) führt eine ergänzende ADT über 6 Monate zur Strahlentherapie mit 70 Gy (ST70) oder dosisesskaliert mit 76 Gy (DEST76) zu einer signifikanten Verbesserung beim biochemischen Versagen.

• Gegenüber einer DERT76 alleine scheint sich das Risiko zu verringern, bei vergleichbarem OS an Prostatakrebs zu sterben.

• Im Rahmen eines IRPC führt eine ADT plus einer ST mit 70 Gy zu effektiver Krankheitskontrolle mit einem günstigen Toxizitätsprofil.

Über die Rolle der Androgendeprivationstherapie (ADT) zusammen mit Strahlentherapie (ST) bei Patienten mit Intermediärrisiko-Prostatakrebs (IRPC) bestehen nach wie vor gegensätzliche Auffassungen. Das betrifft insbesondere jene Patienten, die eine dosisesskalierte ST (DEST) erhalten. Aktuell testeten kanadische Forscher ihre Hypothese, dass eine DEST den Benefit der ADT entweder kompensiert oder ihn sogar effektiver macht.

**S**echshundert Patienten mit IRPC wurden für sechs Behandlungsmonate auf drei Studienarme randomisiert: ADT plus ST mit 70 Gy (ADT+ST70) vs. ADT plus einer DEST mit 76 Gy (ADT+DEST76) vs. DEST mit 76 Gy alleine (DEST76). Primärer Endpunkt war biochemisches Versagen (BV). Sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben (OS) und Toxizität.

Die Studienarme waren nach Alter, vorbestehenden Morbiditäten, Performance-Status, klinischem Tumorstadium, PSA-Spiegel, Gleason-Score 6 vs. 7 wie auch Gleason-Score 3+4 vs. 4+3 ausgeglichen. Das mediane Follow-up betrug 11,3 Jahre (Interquartilbereich, 10,9–11,7). Beim letzten Follow-up waren die überlebenden Patienten median 80 (59–93) Jahre alt.

### BV und Progression

Die 5- und 10-Jahres-BV für ADT+ST70, ADT+ST76 und DEST76

sind in der **Abbildung** ersichtlich. Von 126 Patienten mit BV bekamen 92 nach der initialen Behandlung eine Salvage-ADT. Bei den DEST76-Patienten war dieser Anteil signifikant höher ( $p=0,001$ ). Außerdem kam es bei insgesamt 40 Patienten (6,7%) zum Rezidiv – zumeist metastasiert (36/40). Die Anwendung der ADT führte zu signifikant geringerer Progression.

### OS für ADT+ST70, ADT+DEST76 bzw. DEST76

Die 5- und 10-Jahres-OS-Raten betrugen 91%, 94% und 90% bzw. 69%, 75% und 74%. Beim OS bestand zwischen den drei Studienarmen kein signifikanter Unterschied.

Zum Analysezeitpunkt waren 232/600 (39%) Patienten gestorben (80, 72 und 80). Die Ursachen waren zweite Malignität (31%), gefolgt von kardiovaskulärer Krankheit (25%), Lungenkrankheit (9,9%), dann Prostatakrebs (9,5%) und Alzheimer/Demenz (5,6%). Bei kardialen Ereignissen gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Kohorten mit oder ohne ADT. Die Rate an Prostatakrebs-verursachten Todesfällen war bei den Patienten, die DEST76 alleine erhielten, signifikant höher ( $p=0,03$ ). Die kumulative Inzidenz für Tod durch Prostatakrebs war zwischen den Gruppen signifikant ( $p=0,04$ ).

In multivariabler Analyse waren ein Gleason-Score 7 und ein PSA 10–20 ng/ml für BV prädiktiv (beides  $p=0,001$ ). Für OS waren

nur Alter und PSA 10–20 ng/ml prädiktive Variable.

### Toxizität

In der DEST76-Gruppe blieb der normale Testosteronspiegel im Studienverlauf stabil. Bei Patienten mit ADT dauerte es 20 Monate bis der normale Testosteronspiegel wiederhergestellt war. Bei Patienten mit und ohne ADT stellte sich bei 32% bzw. 18% kein normaler Testosteronspiegel je wieder ein ( $p < 0,001$ ).

Bei der Hälfte der Teilnehmer bestand bereits zu Studienbeginn eine erektile Dysfunktion. Dieser Anteil erhöhte sich bis 10 Monate nach einer ADT auf 90% und nach alleiniger ST auf 71% ( $p < 0,001$ ). Nach zwei Jahren bestand kein signifikanter Unterschied mehr. Nach 6 und 18 Monaten berichteten 75% bzw. 31% der Patienten unter ADT von Hitzewallungen und 20% bzw. 14% entwickelten eine Gynäkomastie.

Die akute Toxizität erreichte ihren Höhepunkt nach ungefähr 2 Monaten. Der Vergleich zwischen 70 und 76 Gy ergab keine signifikanten Unterschiede bei den akuten GI-Grad-II- und GU-Toxizitäten (8,5 vs. 8,7% bzw. 31 vs. 29%). Die späte GU-Grad-II-Toxizität war mit 70 und 76 Gy vergleichbar (21% bzw. 19%). Dagegen war die späte GI-Grad-II-Toxizität in den DEST-Gruppen höher ( $p < 0,001$ ).

Red. ◀

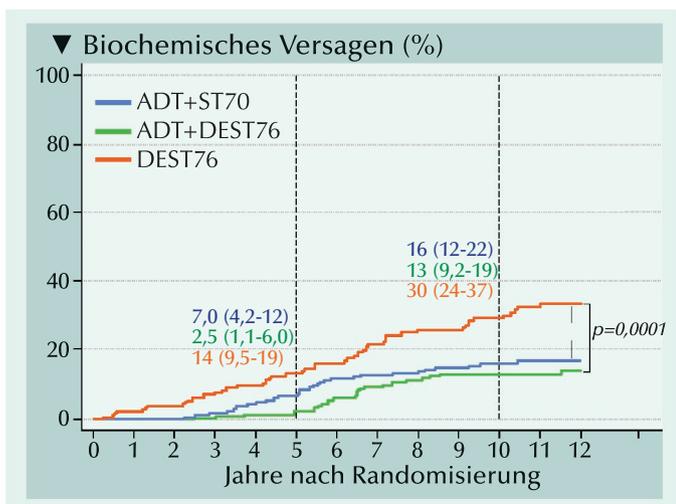


Abb.: Kaplan-Meier-Schätzung des biochemischen Versagens.

Abdenour Nabid A, Carrier N, Vigneault E, et al. 2021. Androgen deprivation therapy and radiotherapy in intermediate-risk prostate cancer: A randomised phase III trial. Eur J Cancer 143:64-74.



## Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs (mCRPC)

## Lutetium-177-PSMA-617 bei Männern mit PSMA-positivem mCRPC

- Mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 plus Standardbehandlung wurden ein gegenüber alleiniger Standardbehandlung verbessertes radiographisches progressionsfreies Überleben und ein verlängertes Gesamtüberleben erreicht.
- Die Behandlung mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 wurde als gut tolerierbar bewertet.
- Die bei Männern mit PSMA-positivem mCRPC im fortgeschrittenen Stadium gegenüber alleiniger SOC effektivere Radioligandentherapie spricht für dessen Übernahme als eine Standardbehandlung.

Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs (mCRPC) ist trotz aller neuer therapeutischer Fortschritte ausnahmslos fatal. Aktuell ist die zielgerichtete Radioligandentherapie mit  $^{177}\text{Lu}$ -markiertem prostataspezifischem Membranantigen (PSMA) ein vielversprechender neuer Therapieansatz. Mit dem Radioliganden  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 werden PSMA-exprimierende Zellen und deren Mikroumgebung einer Betastrahlung ausgesetzt. Mit der internationalen Open-label-Studie der Phase 3 VISION sollte bei Männern mit PSMA-positivem mCRPC eine Behandlung mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 plus Standardbehandlung (SOC; standard of care) im Vergleich zu alleiniger SOC bewertet werden.

Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Gruppe mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 (7,4 GBq alle 6 Wochen für 6 Zyklen) plus Standardbehandlung (SOC; standard of care) und eine Gruppe mit alleiniger SOC randomisiert. Die SOC wurde durch den Untersucher festgelegt, wobei eine zytotoxische Chemotherapie und Radium-223 aber ausgeschlossen waren.

Die beiden alternativen primären Endpunkte waren das radiographische progressionsfreie Überleben (rPFS) anhand von PCWG3-Kriterien durch einen unabhängigen zentralen Review und das Gesamtüberleben (OS). Das Studienkonzept entsprach der Prämisse eines medianen rPFS von 4 Monaten ohne  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 und von 6 Monaten mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-

617 (Hazard Ratio (HR), 0,67). Unter der alternativen Hypothese wurde von einem medianen rPFS von 6 Monaten, für ein HR von 0,67 und einem medianen OS von 13,7 Monaten für ein HR von 0,7306 ausgegangen. Hauptsächliche sekundäre Endpunkte waren die objektive Ansprechrate (ORR; RECIST v1.1), die Krankheitskontrollrate (DCR) und die Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE).

**Baselinedaten**

Von Juni 2018 bis Oktober 2019 wurden 831 von 1.179 gescreenten Patienten in einen Behandlungsarm mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 + SOC (n=551) und einen Behandlungsarm mit SOC alleine (n=280) randomisiert. Die Behandlungsarme waren bezüglich demographischer Merkmale und Baseline-Charakteristika ausgeglichen. Das mediane Follow-up bis zum Datenschnitt (27. Januar 2021) betrug 20,9 Monate.

**Radiographisches progressionsfreies Überleben**

In der Gruppe mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 + SOC war das rPFS gegenüber der Gruppe mit SOC alleine deutlich länger (median rPFS, 8,7 vs. 3,4 Monate; HR, 0,40;  $p < 0,001$ ).

Auch das OS als alternativer primärer Endpunkt war mit der Radioligandentherapie

gegenüber der SOC alleine deutlich verbessert (medianes OS, 15,3 vs. 11,3 Monate; HR, 0,62;  $p < 0,001$ , einseitig).

**Sekundäre Endpunkte**

Die Ergebnisse der hauptsächlich sekundären Endpunkte waren allesamt zugunsten der Gruppe mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 + SOC signifikant besser. Diese beinhalten die vom unabhängigen zentralen Review bestimmten ORR (29,8% vs. 1,7%) und DCR (89,0% vs. 66,7%) wie auch die Zeit bis zum ersten SSE (median 11,5 vs. 6,8 Monate; HR, 0,50).

**Sicherheit**

Hochgradige behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (AEs) traten bei 52,7% der Patienten auf, die  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 + SOC erhielten, verglichen mit 38% der Patienten mit SOC alleine. Auch bei der erhöhten Rate hochgradiger behandlungsbedingter AEs wurde die Therapie mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 als gut tolerierbar eingeschätzt.

Unter den häufigsten unerwünschten Ereignissen (AEs) jedweden Grades, die in der Gruppe mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 häufiger auftraten als in der Kontrollgruppe, waren Fatigue (49,1% vs. 29,3%), Myelosuppression (47,4% vs. 17,6%), Mundtrockenheit (39,3% vs. 1%), Übelkeit/Erbrechen (39,3% vs. 17,1%) und Niereneffekte (8,7% vs. 5,9%).

Red. ◀

Morris MJ et al. 2021. Phase III study of lutetium-177-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION). J Clin Oncol 39 (suppl\_15) abstr LBA4.

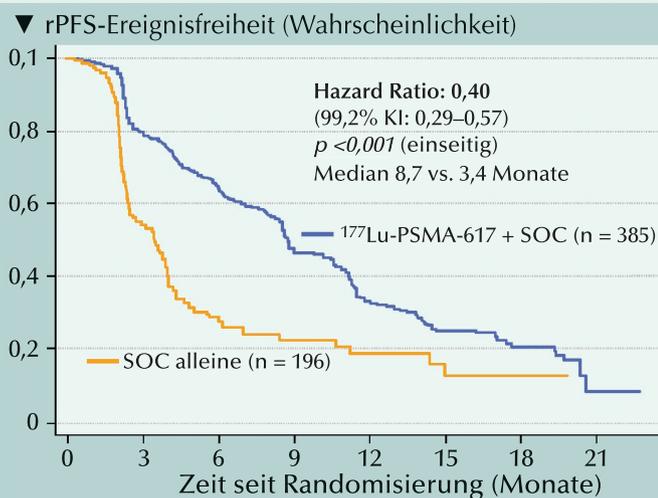


Abb.: Kaplan-Meier-Schätzungen des radiographisch progressionsfreien Überlebens (rPFS) nach The Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3 (PCWG3)-Kriterien durch einen unabhängigen zentralen Review.

## Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs (mCRPC) Immunogenes Priming mit <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 plus Pembrolizumab

Mit Immuncheckpoint-Inhibitoren konnte bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC) bislang nur eine relativ begrenzte Antitumoraktivität festgestellt werden, sofern sich keine Mikrosatelliteninstabilität als Hinweis auf eine defekte DNA-Mismatch-Reparatur nachweisen ließ. Bei solchen Patienten sollte ein immunogenes Priming mit einer Radioligandentherapie unter Umständen die Voraussetzung für das Ansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren herbeiführen. Daten hierzu wurden auf dem ASCO 2021 präsentiert. Untersucht wurde, ob mit einer einzelnen Dosis <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 ein immunogener Primingeffekt bewirkt werden kann, um bei Männern mit mCRPC das Ansprechen auf Pembrolizumab zu verbessern.

In die einarmige Studie der Phase 1b wurden chemotherapienaive mCRPC-Patienten aufgenommen, die unter zumindest einer vorausgegangenen antiandrogenen Therapie (Abirateron und/oder Enzalutamid) eine Progression erlitten hatten. Die Patienten mussten  $\geq 3$  mit <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET nachgewiesene PSMA-positive Läsionen und eine messbare Krankheit gemäß RECIST1.1-Kriterien haben. Es wurde keine Auswahl nach genomischen Kriterien vorgenommen. Die Patienten wurden der Reihe nach in eines von drei Schemata aufgenommen:

**A)** Eine Einzeldosis <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 (7,4 GBq) und 28 Tage später der Beginn mit Pembrolizumab (200 mg IV Q3W);

**B)** Eine Einzeldosis <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 zugleich mit der ersten Verabreichung von Pembrolizumab;

**C)** Eine Einzeldosis <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 am Tag 1 des 2. Zyklus (C2D1) nach Beginn der Behandlung mit Pembrolizumab (C1D1).

Die Patienten wurden bis zur bestätigten radiographischen oder klinischen Progression mit Pembrolizumab behandelt.

Primärer Endpunkt war die Sicherheit. Hauptsächliche sekundäre Endpunkte umfassten das PSA-Ansprechen, die objektive Ansprechrates gemäß RECIST1.1-Kriterien (ORR), die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) und das radiographisch progressionsfreie Überleben (rPFS).

### Patienten und Tumorcharakteristika

Für jedes der drei Schemata wurden jeweils sechs Patienten aufgenommen. Das mediane Alter betrug 64 (51-80) Jahre. Bei 44% der Patienten lagen viszerale Metastasen vor. Die mediane Anzahl der PSMA-positiven Läsionen zu Baseline betrug 20 (Bereich: 6 bis 50+). Zur Progression war es bei sechs Patienten mit vorausgegangenem Abirateron, bei vier mit Enzalutamid und bei acht mit beiden gekommen.

### Sicherheit

Es trat keine dosislimitierende Toxizität auf. Ein behandlungsbezogenes unerwünschtes Ereignis (AE) war vom Grad  $\geq 3$  (entzündliche Arthritis, Schema B). Es gab keine hämatologischen AEs der Grade  $\geq 3$ .

### Effektivitätsparameter

Die ORR betrug 8/18 (44%). Die mediane DOR war noch nicht erreicht worden. (Bereich 1,9+ - 15,9+ Monate). Vier Patienten (2 vom Schema A, 1 vom Schema B, 1 vom Schema C) mit dauerhaftem partiellem Ansprechen blieben für 5,4+, 8,9+, 9,2+ bzw. 17,8+ Monate auf der Studientherapie. Das mediane rPFS betrug 6,5 Monate. Die PSA30, PSA50 und PSA90 Ansprech-

raten beliefen sich auf 44%, 28% bzw. 17%.

### Genomanalysen

Von 14 Patienten (78%) einschließlich aller dauerhaften Responder waren genomische Daten verfügbar. Ein Teilnehmer war Träger einer Mutation in einem DNA-Reparaturgen (BRCA1, Nonresponder), keiner hatte eine hohe Mikrosatelliteninstabilität und alle hatten eine niedrige Tumormutationslast ( $\leq 5$  Mutationen/Megabase).

Red. ◀

Aggarwal RR, Sam SL, Koshkin VS, et al. 2021. Immunogenic priming with <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 plus pembrolizumab in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC): A phase 1b study. J Clin Oncol 39(15\_suppl): 5053-5053

• Eine einzelne Primingdosis <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 mit nachfolgendem Pembrolizumab führte bei einer Subgruppe mCRPC-Patienten ohne hohe Mutationslast oder mit Mikrosatelliteninstabilität zu dauerhaftem Ansprechen.

• Die Ergebnisse weisen auf einen immunogenen Primingeffekt der Radioligandentherapie hin.

• Nach Einschätzung der Autoren wurde das Regime gut toleriert.

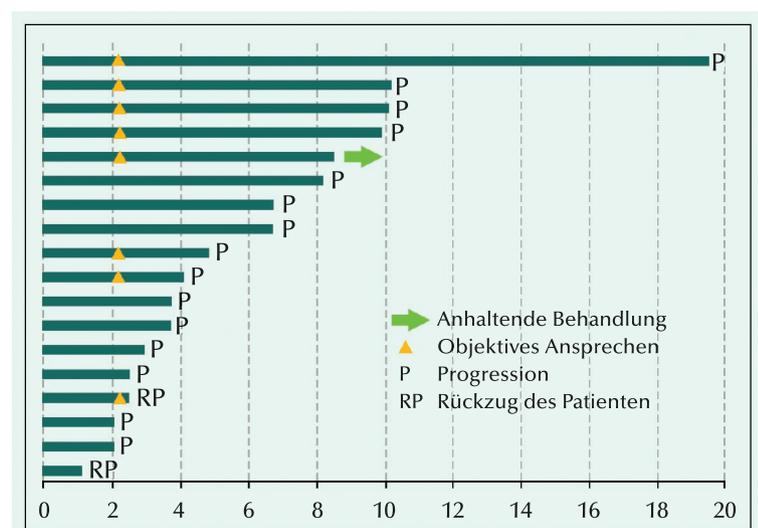


Abb.: Dauer der Behandlung in Monaten.

Interview mit Prof. Dr. med. Axel Heidenreich

## S3-Leitlinie zur systemischen Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms empfiehlt Testung auf BRCA 1 / 2-Mutationen

In der letzten Aktualisierung der S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom wurden umfangreiche Erneuerungen vorgenommen. Einer der wichtigsten ist die Überarbeitung des Kapitels zur systemischen Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. Auf der Basis neuer Evidenz soll Patienten, die nach einer Vortherapie mit den neuen hormonellen Substanzen ein Krankheitsprogress erleiden, eine Testung auf BRCA1/2-Mutationen angeboten werden. Wir sprachen mit Prof. Dr. Axel Heidenreich, der an der Überarbeitung der aktuellen S3-Leitlinie mitgewirkt hat.



Prof. Dr. Dr. h.c.  
Axel Heidenreich,  
Direktor der Klinik  
für Urologie, Köln

**H**err Prof. Heidenreich, bisher richtete sich die Indikation zur systemischen Therapie des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms nach labortechnischen, radiologischen und klinischen Kriterien. Nun ist mit der Testung auf BRCA 1/2-Mutationen die personalisierte Tumorthherapie beim Prostatakarzinom angekommen.

**?** *Ab welchem Stadium der Krankheit und welchen Patienten sollte eine Testung auf BRCA 1/2-Mutationen angeboten werden?*

**Prof. Axel Heidenreich:** Die therapeutische Effektivität von Olaparib wurde im Rahmen der PROfound Studie bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom bei Progress unter Abirateron oder Enzalutamid evaluiert. Es wurden 2 Patientenkollektive gebildet: Patienten mit Mutationen für BRCA 1/2 und ATM wurden der Gruppe A zugeordnet, solche mit anderen Mutation der DDR-Genen der Gruppe B. Evaluert wurde der mögliche therapeutische Benefit von Olaparib bei Vorliegen einer entsprechenden Mutation. Die positiven Ergebnisse der PROfound-Studie führten zu der Zulassung von Olaparib, so dass im Prinzip allen Patienten, die mit Abirateron/Prednison oder Enzalutamid im Stadium des metastasierten hormonaiven oder kastrationsresistenten

Prostatakarzinoms behandelt werden, die Testung bereits angeboten werden sollte, da wir wissen, dass alle Patienten über kurz oder lang in den Progress kommen.

**?** *Kann die Flüssigbiopsie die Gewinnung von Tumorgewebe ersetzen und gibt es bereits klinische Erfahrungen mit der alternativen Bestimmung von BRCA 1/2-Mutationen im zirkulierenden Tumor-DNA?*

**Prof. A.H.:** Es gibt bereits Untersuchungen, die die Verlässlichkeit einer liquid biopsy gegenüber der molekularpathologischen Analyse aus archiviertem Gewebe analysiert haben. Im Rahmen der PROfound-Studie konnte gezeigt werden, dass sich bei knapp 78% der Patienten die ctDNA zur molekularen Analyse nutzen ließ. Eine Übereinstimmung mit den Resultaten aus archiviertem Gewebe fand sich bei ca. 80% der Patienten, so dass die Fehlerrate in der Detektion von BRCA 1/2-Mutationen relativ gering ist. Wir persönlich favorisieren die molekularpathologische Analyse von Biopsien aus neu diagnostizierten progredienten Metastasen, da die Ausbeute in Bezug auf das Vorliegen von BRCA 1/2 Mutationen etwas höher ist, nachdem auch die somatischen Mutationen erkannt werden können. Zum anderen testen wir auf weitere molekulare Alterationen, die ein therapeutisches Tar-

get darstellen: PTEN, mismatch repair deficiency Gene, etc.

**?** *Inwieweit sind auch beim Prostatakarzinom bereits Resistenzen gegen PARP-Inhibitoren aufgetreten?*

**Prof. A.H.:** Es ist davon auszugehen, dass sich Resistenzen gegen die neuen Therapievarianten im Sinne einer Überlebensstrategie der Tumorzellen ausbilden. Erkennbar wird dies an der medianen progressionsfreien Zeit, die ja auch nur bei 7,4 Monaten gelegen ist. Für den klinischen Alltag bedeutet dies, dass wir die Patienten auch bei der Option des Einsatzes neuer, zielgerichteter Substanzen auf die Progression und die Notwendigkeit weiterer Systemtherapien vorbereiten und aufklären müssen. Kommt es zu einer Progression, können die neu aufgetretenen Metastasen wiederum biopsiert und molekular analysiert werden.

**?** *Kann bei PCa-Patienten mit familiärer Vorbelastung von einem vermehrten Auftreten von BRCA 1/2-Mutationen in der Keimbahn ausgegangen werden?*

**Prof. A.H.:** Das vermehrte Auftreten der Keimbahnmutationen kommt insbesondere bei Familien vor, die die Diagnose Prostatakarzinom in drei aufeinanderfolgenden Genera-

tionen oder bei mehr als 3 erstgradigen Verwandten haben. Zudem finden wir BRCA 1/2 häufiger bei sehr jungen Männern mit lokal fortgeschrittenem und entdifferenzierten PCa sowie bei Männern mit einem intraductalen Tumorwachstum. In diesen Fällen sollte eine molekularpathologische Analyse veranlasst werden. Es ist aber in der Familienanamnese nicht nur nach dem PCa, sondern auch nach dem Vorhandensein von Mamma- und Ovarialkarzinom zu fragen, die ebenso mit einem erhöhten PCa Risiko bei den männlichen Verwandten verbunden sein können.

**?** *mCRPC-Patienten mit Nachweis einer BRCA 1/2-Mutation soll eine Therapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib angeboten werden. Welche unerwünschten Ereignisse können während der PARP-Therapie gehäuft auftreten?*

**Prof. A.H.:** Insgesamt wird die Therapie mit Olaparib sehr gut vertragen. Im Vordergrund der Toxizitäten stehen die Anämie (21% versus 5%) sowie eine Übelkeit.

**?** *Und welche Rolle spielt die Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem PCa? Für die Anwendung von Docetaxel und Cabazitaxel liegen wissenschaftliche Evidenz und langjährige Therapieerfahrung vor. Diese fehlen für den PARP-Inhibitor Olaparib. Wie entscheidet der Therapeut bei schnellem Krankheitsprogress unter den antihormonellen Substanzen?*

**Prof. A.H.:** Die Entscheidung, welche Therapiesequenz bei welchem Patienten zur Anwendung kommen soll, ist in der Tat sehr schwierig, da es keine großen, vergleichenden klinischen Studien zur Sequenzthe-

rapie gibt. Die Sequenz der medikamentösen Therapie des mCRPC ist abhängig von der Vortherapie des metastasierten hormonnaiven PCa, das heutzutage ja bereits in allen Metastasierungsstadien mit einer kombinierten Hormontherapie oder einer Hormon-Chemotherapie behandelt wird.

Zunächst sollte man sich an der PSA-Verdopplungszeit orientieren: Liegt diese bei >10 Monaten und ist eine konventionelle bildgebende Diagnostik negativ, kann prinzipiell mit einer weitergehenden Therapie abgewartet werden, da es im Mittel mehr als 1,5 Jahre dauert, bis sich eine progrediente Metastasierung darstellt. Bei Patienten mit vermuteter Oligometastasierung kann ein PSMA-PET/CT veranlasst und eine lokale Therapie der Metastasen durchgeführt werden. Bei PSA-Verdopplungszeit unter 10 Monaten und unauffälliger Bildgebung sollte Apalutamid, Darolutamid oder Enzalutamid gegeben werden, nachdem die SPARTAN, ARAMIS bzw. PROSPER Studie einen signifikanten Benefit sowohl in Bezug auf das metastasenfrem Überleben von 2 Jahren und das Gesamtüberleben von 10-12 Monaten nachgewiesen haben. Waren die Patienten im Stadium des mHSPC mit Abirateron, Apalutamid oder Enzalutamid behandelt, bietet sich in aller Regel die Chemotherapie mit Docetaxel an. Hatten die Patienten eine Chemo-Hormontherapie erhalten, können in zweiter Linie Abirateron oder Enzalutamid gegeben werden.

Zeigen sich bei den Patienten in der bildgebenden Diagnostik Metastasen, kann bei Progress nach alleiniger ADT entsprechend der Studienlage Abirateron, Enzalutamid oder Docetaxel appliziert werden. Hatten die Patienten initial eine kombinierte Hormontherapie erhalten, erfolgt die Testung auf BRCA 1/2, um bei positivem Nachweis Olaparib und bei negativem

Befund Docetaxel zu applizieren. Hatten die Patienten primär eine Chemo-Hormontherapie erhalten, gibt man in der 2. Linie meist Abirateron oder Enzalutamid.

Die Entscheidung, welche Therapie in der Sequenz gegeben wird, ist aber von vielen individuellen Faktoren wie dem geriatrischen Assessment bei über 70-Jährigen, den Komorbiditäten, der Symptomatik, der Anzahl und Lokalisation der Metastasen sowie natürlich dem Wunsch des Patienten abhängig. ◀

*Herr Prof. Heidenreich herzlichen Dank für das Gespräch.*

*Das Interview führte Malgorzata Klafke*

## Highlights vom ESHRE 2021

## Daten zur langfristigen Gesundheit der IVF/ICSI-Kinder, neue genetische Ursachen der männlichen Subfertilität

**K**ann die Reproduktionsmedizin die sinkenden Fertilitätsraten ausgleichen? Diese Frage beantwortete Prof. Alice Goisis aus London mit einem eindeutigen Nein. Auch wenn die Behandlungen zunehmend effektiver werden, bleibe der Netto-Effekt auf die Gesamtzahl geborener Kinder klein. „Der gesellschaftliche Trend zur späten Familienplanung wird sich dadurch nicht ausgleichen lassen“, so die Demographin. Die assistierte Reproduktion (ART) ist nach ihrer Überzeugung deshalb sicher nicht die „Wunderwaffe“ gegen die zunehmende Kinderlosigkeit.

*COVID 19: Infektionsrisiko via Samenzellen relativ gering*

**E**ine Infektion mit dem COVID-19-Virus scheint die weibliche Fertilität nicht wesentlich zu vermindern, wie eine spanische Studie mit 46 betroffenen Kinderwunsch-Patientinnen nahelegt, so Dr. Maria Cruz Palomino aus Madrid.

Bei Mann wirkt sich die Infektion kurzfristig negativ auf die Samen-Parameter aus. Dabei ist offen, ob es ein direkter Effekt des Virus oder aber der viralen Erkrankung per se ist, betonte Dr. Allen Pacey aus Sheffield. Derzeit fehlen Daten zu langfristigen Auswirkungen auf die Samen-Qualität und den Hormonstatus.

Eine Transmission der Infektion über Samen scheine bei ART-Maßnahmen nicht gegeben, sei aber auch nicht völlig auszuschließen, so der Androloge. Bei asymptomatischen Männern mit positivem Test besteht seiner Ansicht ein geringes (<2%) Risiko bei einer ICSI, da aufbereitete Samenzellen eingesetzt werden.

*ART und Karzinom-Risiko nach 18 Jahren*

**K**inder subfertiler Frauen zeigen bei einer Beobachtungszeit von 18 Jahren kein höheres Krebsrisiko, wenn eine IVF/ICSI-Behandlung

(mit/ohne Kryozyklen) vorgenommen wurde. Verglichen wurden 51.417 ART- und 37.832 spontan konzipierte Kinder von subfertilen Frauen, die zum Teil medikamentös behandelt worden waren. Basis der Auswertung bildete die niederländische Omega-Kohorte. Laut Dr. Mandy Spaan aus Amsterdam entfielen 157 Krebsdiagnosen auf ART- und 201 auf Non-ART-Kinder. Im Vergleich mit der Normalbevölkerung war das Risiko bei IVF nicht erhöht. Bei ICSI-Kindern lag es höher – bedingt durch vier Fälle von Melanomen. Ein Kryotransfer ging in diesem Kollektiv nicht mit einem höheren Krebsrisiko einher.

*Samenspende-Kinder perinatale normal*

**E**inlinge nach Samenspende sind aus geburtshilflicher Sicht nicht „schlechter dran“. Sie werden nach umfangreichen britischen Daten sogar signifikant seltener früh geboren, haben seltener ein (sehr) niedriges Geburtsgewicht, seltener kongenitale Anomalien – aber häufiger ein erhöhtes Geburtsgewicht. Zu diesem Schluss kam Dr. Christopher Allen aus Aberdeen bei der Auswertung der nationalen Daten von 196.293 Einlings-Geburten. Auch bei Zwillingen (92.550 Geburten) stufte er das perinatale Outcome als „normal“ ein: kein signifikanter Unterschied bei (sehr) Frühgeburtlichkeit, (sehr) geringem Geburtsgewicht, kongenitalen Anomalien.

*Der nicht ganz junge Vater*

**M**it dem Trend zur späteren Familienplanung werden auch die Väter in spe älter. Was wohl Spuren in der Embryonalentwicklung bis zur Blastozyste hinterlässt: Bei Männern jenseits der 40 dauert dieses Intervall häufig länger, und die Blastozyste kann statt an Tag 5 erst einen Tag

später übertragen werden (OR 1,06, 95% CI 1,00-1,13). Die Ursache für die verzögerte Entwicklung vermutete Maria Buhl Borgström aus dem dänischen Herlev im „Mehraufwand“ für die Eizelle, die akkumulierten DNA-Schäden des Spermiums zu reparieren.

Hier kommt der Qualität der Eizellen eine führende Rolle zu: Oozyten hoher Qualität gelingt dies nach einer brasilianischen Untersuchung weitaus besser als defekten Eizellen. Praktisch bedeutet dies: Da die Qualität der Eizellen nicht zu ändern ist, sollten die Samenzellen möglichst effektiv aufbereitet und selektiert werden.

*Per Test-TESE beste Biopsie-Probe finden*

**A**ls große Hilfe für den Tag der tatsächlichen ICSI hat sich am Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie (CeRA) in Münster die Test-TESE kleiner Portionen der verschiedenen Biopsie-Proben von Männern mit Azoospermie erwiesen. Die Probe wird enzymatisch aufbereitet und die Zahl der Spermien bestimmt, während die restliche TESE-Probe kryokonserviert wird.

Bei 872 mikrochirurgischen TESE-Biopsien von 198 Männern stimmten bei 73,6 % der aufgetauten Proben die Ergebnisse am Tag der ICSI mit der Test-TESE überein. Wie Dr. Sabine Kappes berichtete, finden sich in 99 % der Kryo-TESE-Proben Spermien, wenn in der Test-TESE mehr als fünf Spermatozoen vorlagen. Bei einer Anzahl von vier und weniger dagegen liegt die Positivrate mit 72,8 % deutlich niedriger. Wenn keine Spermien in der Test-TESE vorhanden waren, war das auch in 93,1% der ICSI-Aufbereitungen der Fall. „Wenn wir die Test-TESE nicht hätten, würden wir nicht unbedingt die Proben finden und benützen, in der sich die meisten Spermien befinden“, erklärte die Referentin.

### SNPs im FSH $\beta$ -Gen beim Mann klinisch bedeutsam

Zumindest ein Teil der Kinderwunsch-Patienten mit idiopathischer Sterilität könnte von einer genetischen Untersuchung der FSH-Varianten profitieren: Neun Single-Nucleotide-Polymorphismen (SNPs) im FSH $\beta$ -Gen sind signifikant assoziiert mit verminderten FSH-Spiegeln. Anders als bei Frauen spielen beim Mann Polymorphismen im FSH-Rezeptor-Gen keine wichtige Rolle.

In einer genomweiten Validierungsstudie bei 1.127 Patienten mit Oligozoospermie haben Forscher um Dr. Maria Schubert in Münster ausgeprägte klinische Effekte von zwei SNPs (rs1103005, rs10835638) als spezifische ätiologische Faktoren gezeigt. Und damit die Grundlage geschaffen für eine Therapie in Form einer FSH-Behandlung. Ob sich dadurch die Chance auf eine weniger intensive Therapie bei dieser Art der Infertilität bietet, bleibt in kontrollierten Studien zu klären. Für ihren Vortrag ist die Referentin mit dem Clinical Science Award for Oral Presentation der ESHRE ausgezeichnet worden.

### Embryonen: Langes Lagern unbedenklich

Die längere Lagerung vitrifizierter Embryonen ist – anders als im vergangenen Jahr von einer chinesischen Gruppe berichtet – nicht nachteilig: Klinische, geburtshilfliche und perinatale Parameter bei Kryozyklen unterscheiden sich in einer italienischen Studie mit 2.688 Single-Embryo-Transfers nicht. Verglichen wurden Kryozeiträume zwischen zwei Monaten und drei Jahren.

Dies bestätigte sich auch in einer Auswertung der Daten des Fertility Center Hamburg und des UnikiD in Düsseldorf: Beide Zentren konnten keinen Effekt auf die kumulative Schwangerschafts- und Geburtenrate feststellen, kommentierte Dr. Jens Hirchenhain, Düsseldorf, beim Symposium Reprofacts. ◀

Autorin: Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden

Berichte vom 37. Jahrestreffen der ESHRE, 26.06. bis 1.07.2021 und vom Symposium Reprofacts am 09.07.2021 in Frankfurt.

### Spermiogramm: aktualisierte Normwerte auf breiterer Basis

Die Normwerte der Samen-Parameter im WHO-Handbuch werden aktualisiert, der Postkoitaltest wird nicht mehr empfohlen. Der DNA-Fragmentationsindex (DFI) sollte nur in speziellen Konstellationen bestimmt werden. Diese Neuerungen der WHO-Leitlinien kündigten Experten beim Medea-Symposium an, bei dem die Andrologie zentrales Thema war.

Das Spermiogramm ist die Basis bei der klinischen Entscheidung für eine der ART-Techniken. Die Interpretation ist „autoritäts-basiert“, so Dr. Nicolas Garrido als Direktor der spanischen IVI-Foundation, die Qualität in weiten Bereichen eher eine Schätzung. Die neuen WHO-Normwerte beruhen zwar auf mehr Patienten, die Überschneidung zwischen fertil und infertil ist aber immer noch relativ breit, kritisierte der Urologe Dr. Sandro Esteves aus Campinas/Brasilien.

### Nutzen Zusatztests?

Um die Qualität der Spermien besser einzuordnen, werden häufig kostenpflichtige Tests angeboten (IMSI, PICSI, MACS-Sorting, DFI) – trotz weitgehend fehlender Evidenz für einen Nutzen. Seit Jahren kontrovers diskutiert wird der DFI, der nach Auffassung von Garrido nur im Fall durchgängig schlechter Embryo-Qualität durchzuführen ist.

Sein brasilianischer Kollege sieht das völlig anders: Im Androfert-Zentrum gilt der DFI als wichtiges Kennzeichen der Fertilität und Implantation. Wegen des erhöhten Risikos für Aborte und Komplikationen in der Schwangerschaft (Gestations-Diabetes, Präeklampsie) wird der Parameter vor jeder ART-Behandlung erhoben.

### DFI bleibt umstritten

Die widersprüchliche Beurteilung beruht in erster Linie auf mangelnder Forschung und niedrigen Fallzahlen in den Studien. Angesichts der Relevanz des männlichen Faktors in

ART-Programmen müssten unbedingt größere Anstrengungen unternommen werden, um evidenzbasierte Empfehlungen zu ermöglichen.

Für Professor Wolfgang Schulze aus Hamburg könnte ein hoher DFI (DNA Fragmentation Index) eine neue Indikation für eine TESE darstellen, da diese Schäden posttestikulär entstehen. Der Androloge ist geistiger Vater des weltweit ersten Babies, das 1993 in Kooperation mit dem Fertility Center Hamburg nach ICSI mit Kryo-TESE-Spermien entstanden ist. Heute werden in diesem Zentrum jährlich rund 160 (Kryo)TESE-Zyklen durchgeführt, erläuterte Dr. Robert Fischer.

Bei Männern mit Azoospermie mit normalen Werten von FSH und Inhibin B rät Professor Schulze zu Biopsien in ein bis zwei Regionen, bei erhöhtem FSH und vermindertem Inhibin B in drei bis vier Regionen. Zur Beurteilung stützt er sich auf die Histopathologie, bei der sich in 0,5-1 % maligne Läsionen finden. In einem Drittel der Fälle stimmen seiner Erfahrung nach, die Ergebnisse von Histopathologie und feuchter Aufbereitung von (Kryo)TESE-Proben nicht überein.

### Bei NOA mehr Eizellen notwendig

Bei nicht-obstruktiven Formen lassen sich in 63% ICSI-fähige Spermienzellen gewinnen. In diesen Fällen ist es günstig, wenn mehr Eizellen fertilisiert werden können, da die Befruchtungs- und Blastozystenraten reduziert sind, ergänzten Dres. Esteves und Fischer.

Als Besonderheit hat Professor Schulze bei mehreren Männern mit OAT-Syndrom eine völlig normale Histologie gefunden. Allerdings degenerierten die Spermienzellen auf ihrem Weg zur Epididymis, weil offenbar die Peristaltik der testikulären Tubuli „lahmgelegt“ war. ◀

Autorin: Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden

Bericht zum Medea-Symposium „Male infertility virtual preceptorship: The male partner in front stage to improve ART success“, 29. Mai 2021

## Werden bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakrebs die Ergebnisse einer Androgendeprivationstherapie durch das Baseline-Serumtestosteron beeinflusst?

• Die Post-hoc-Analyse liefert gegenwärtig den besten Nachweis dafür, dass sich bei hormonaiven Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakrebs ein niedriges Baseline-Serumtestosteron ungünstig auf das Ergebnis einer kontinuierlichen ADT auswirkt.

Bislang wurde die klinische Beziehung zwischen Baseline-Testosteronspiegel und der Progression von fortgeschrittenem Prostatakrebs (PCa) bei hormonaiven Patienten nur spärlich untersucht. Aktuell wurde die Hypothese getestet, dass ein Testosteronmangel bei PCa-Patienten, die sich einer kontinuierlichen ADT unterziehen, neue prognostische Möglichkeiten eröffnen kann.

Die Post-hoc-Analyse wurde anhand der gepoolten Daten zweier großer prospektiver Parallelarmstudien der Phase IIIb mit einjährigem Follow-up durchgeführt. Alle Patienten der vereinten Studienpopulation hatten sich einer kontinuierlichen ADT (LHRH-Agonist oder

-Antagonist) unterzogen. Das Gesamtüberleben (OS), das progressionsfreies Überleben (PFS) und die Zeit bis zum PSA-Anstieg wurden hinsichtlich des Effektes des Baseline-Serumtestosterons als kontinuierliche Variable bewertet. Sie wurden für niedriges (<2,50 ng/ml) vs. normales (≥2,50 ng/ml) Testosteron verglichen. Diese Einteilung begründet sich auf das Modell der infolge Sättigung begrenzten Androgen-Stimuli auf das PCa-Wachstum (Morgentaler A, Traish A.M.; Eur. Urol. 2009).

### Spiegel des Gesamt- und berechneten freien Testosterons

In der Intention-to-Treat-Population standen Daten von 838 Männern zur Verfügung. Die als kontinuierliche Variable in das Analysemodell eingehenden etablierten klinischen und serologischen Faktoren wie Alter, Baseline Serumparameter (Testosteron, PSA, Hämoglobin und alkalische Phosphatase) plus 3 Kategorien des Gleason-Scores (4,

5–6, 7–10) standen für 812 Männer vollständig zur Verfügung.

### Effektivitätsanalysen

Die nicht adjustierten Kaplan-Meier-Kurven von 138 Männern mit einem Baseline-Serumtestosteronspiegel unterhalb der so genannten Sättigungsgrenze von 2,50 ng/ml und der 700 Männer, deren Baseline-Testosteronspiegel darüber lag, zeigten signifikant unterschiedliche Wahrscheinlichkeiten für progressionsfreies Überleben (Abb.).

In multivariabler Analyse ergaben sich für die Subgruppe Männer mit einem Baseline-Testosteronspiegel <2,50 ng/ml für das OS und das PFS günstigere Überlebensperspektiven als bei einem Baseline-Testosteron ≥2,50 ng/ml (HR, 2,24 bzw. 1,57). Red. ◀

Patel A, 2021. Does baseline serum testosterone influence androgen deprivation therapy outcomes in hormone naive patients with advanced prostate cancer? J Urol 205: 806-811.

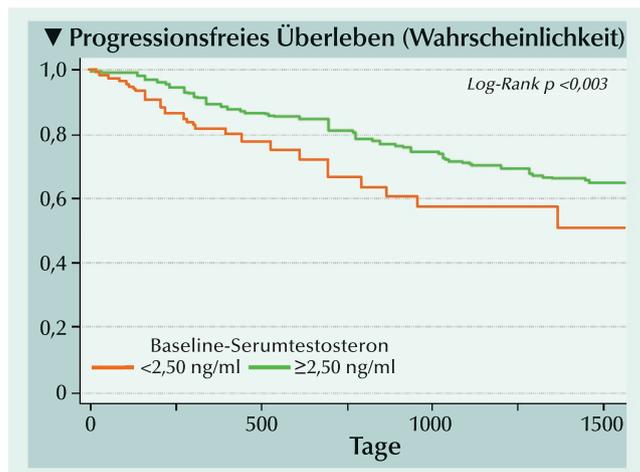


Abb.: Kaplan-Meier-Kurven für progressionsfreies Überleben gesondert nach Gruppen mit Baseline-Serumtestosteron <2,50 ng/ml und ≥2,50 ng/ml.

## Penile Rehabilitation bei erektiler Dysfunktion nach radikaler Prostatektomie

Die häufig nach radikaler Prostatektomie (RP) auftretende erektile Dysfunktion (ED) ist insbesondere für sexuell aktive Männer besorgniserregend mit negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität. Aktuell sollte ein umfassender Vergleich verschiedener Behandlungsmethoden bei der klinischen Durchführung einer penilen Regeneration nach der RP vorgenommen werden.

Insgesamt 24 Studien aus den Jahren 2004 bis 2019 mit zusammen 3.500 Patienten wurden in der Analyse berücksichtigt.

Die 24 Studien beinhalteten sieben Therapieformen: PDE5-Inhibitoren (14), Beckenbodentraining (6), Vakuumtherapie (4), Statintherapie

(2), Neuromodulation (1), intrakorporale Injektion (1) und hyperbarische Oxygenierung (1).

Eine erste Gruppe mit 11 Studien und 1.235 Männern umfasste 11 Interventionen. Mit Vakuum-Konstriktionsgeräten (vacuum constriction devices; VCD), VCD plus 20 mg/d Tadalafil (V20DT) und 200 mg Ava-

nafil bei Bedarf erhöhten sich die mittleren International Index Erectile of Function IIEF-Scores innerhalb von 3 Monaten nach der RP erheblich als mit zahlreichen anderen Behandlungen. Kein signifikanter Unterschied ergab sich zwischen VCD und VCD plus Tadalafil (20 mg/d). Der Rang des Becken-

bodentrainings wurde durch Biofeedback oder Elektrostimulation deutlich erhöht.

In einer weiteren Gruppe mit 301 Patienten und vier Therapien erwies sich VCD plus 50 mg/d Sildenafil gegenüber 50 mg/d Sildenafil wie auch intraurethralem Alprostadil 125–250 µg als überlegen.

Aus 13 Studien mit 1.052 Patienten gingen Ergebnisse der mittleren IIEF-Scores für  $\geq 6$  Monate nach RP hervor. Von 16 zur Anwendung gekommenen Interventionen waren acht im Vergleich zu Placebo mit einer signifikanten Verbesserung des mittleren IIEF-Scores assoziiert: Darunter erwies sich VCD

plus 20 mg/d Tadalafil den anderen Interventionen als erheblich überlegen. Aber auch 10 mg/d Atorvastatin plus 50 mg Sildenafil bei Bedarf, VCD, 20 mg/d Tadalafil, 10 mg/d Vardenafil und 5 mg/d Vardenafil erreichten deutlich bessere mittlere IIEF-Scores als verschiedene andere Interventionen. Die Wirksamkeit von PDE5-Inhibitoren scheint durch das Einnahmeschema (regelmäßig oder bei Bedarf) nicht beeinflusst zu sein.

Zehn Studien liefern verwertbare Ergebnisse bezüglich des Anteils Patienten von dem sechs oder mehr Monate nach der RP ein IIEF-Score  $\geq 22$  erreicht worden war. In die-

se Analyse waren 1.723 Patienten und 13 Interventionen involviert. Die Rangfolge der Therapien nach der 6-Monate-Ansprechrates wurde von 50 mg Sildenafil bei Bedarf angeführt. Danach folgten 100 mg/d Sildenafil, 50 mg/d Sildenafil und Beckenbodentraining mit Biofeedback. Allerdings waren die meisten Unterschiede zwischen den Interventionen nicht signifikant.

Red. ◀

Feng D, Liu S, Yang Y, et al. 2021. Generating comprehensive comparative evidence on various interventions for penile rehabilitation in patients with erectile dysfunction after radical prostatectomy: a systematic review and network meta-analysis. *Transl Androl Urol* 10:109-124.

- Für die penile Rehabilitation nach radikaler Prostatektomie erwies sich die Kombinationstherapie der Monotherapie in gewisser Weise überlegen.

- Die Kombination eines Vakuum-Konstriktionsgeräts plus PDE5-Inhibitor erschien empfehlenswert.

## Penile Hämodynamik bei Patienten mit erektiler Dysfunktion und Angststörung

Für die Diagnose arterieller erektiler Dysfunktion (ED) ist penile Echo-Color-Doppler-Ultrasonographie (PCDU) der „Goldstandard“. Allerdings wird seine Verlässlichkeit bei Patienten mit Angststörung aufgrund falsch positiver Ergebnisse in Zweifel gezogen. Diesbezüglich sollte die hämodynamische Penisreaktion auf die intrakavernöse Injektion (IKI) von Alprostadil bei Patienten mit angstbezogener ED bewertet werden.

Patienten mit nicht organischer ED und einem IIEF-5-Score zwischen 5 und 7 wurden gebeten, den Generalized Anxiety Disorder 7-Punkte-Fragebogen (GAD-7) auszufüllen. Danach wurden sie anhand des Grades ihrer Angststörung in Gruppe 1 mit minimaler, in Gruppe 2 mit milder, in Gruppe 3 mit moderater und in Gruppe 4 mit schwerer Angststörung (jeweils  $n=20$ ) eingeteilt. Während der PCDU wurden die systolische Spitzengeschwindigkeit (PSV) und die enddiastolische Flußgeschwindigkeit (EDV) im schlaffen Zustand sowie 5, 10, 15 und 20 Minuten nach der IKI von Alprostadil in der Standarddosis von 10 g erfasst.

In multivariater Varianzanalyse beeinflusste der Grad der Angststörung die PSV im schlaffen Zustand nicht. Sie lag bei allen Patienten mit  $8,1 \pm 2,0$  unterhalb 13 cm/s. In einer Zwischengruppenanalyse hatte

der Grad der Angst einen erheblichen negativen Einfluss auf die dynamische PSV. Im Einzelnen hatten die Gruppen 1, 2 und 3 nach 5, 10 und 15 Minuten signifikant höhere Mittelwerte als diejenigen der Gruppe 4. Nach 20 Minuten, überlappten sich PSV-Werte der Gruppen 3 und 4 nahezu. Zu diesem Zeitpunkt hatten die Gruppen 1 und 2 einen signifikant höheren PSV-Wert als die Gruppe 4.

Bei den Gruppen 1, 2 und 3 lag die mittlere PSV zu allen Zeitpunkten nach der IKI über dem Cutoff-Wert von 25 cm/s. Abweichend davon blieb die PSV in Gruppe 4 bis zu 15 Minuten nach der IKI anormal niedrig. Nach 20 Minuten normalisierte sich der Wert auf niedrigem Niveau. Wurde andererseits ein Cutoff von 30 cm/s gewählt, erreichten alle Patienten der Gruppen 1 and 2 bis 20 Minuten nach der IKI einen PSV von 35 cm/s. Im Gegensatz dazu erreichte die PSV in

den Gruppen 3 und 4 nur bei 70% bzw. 75% der Patienten diesen Cutoff-Wert innerhalb von 20 Minuten nach der IKI ( $p < 0,01$ ). Die Schwere der Angststörung korrelierte signifikant und invers mit den PSV-Werten. Insbesondere ein höherer Score stand mit einer niedrigeren mittleren PSV, nach 5, 10, 15 und 20 Minuten nach der IKI von Alprostadil in Verbindung (jeweils  $p < 0,01$ ).

Zwischen den Gruppen unterschieden sich die EDV-Werte zu allen Zeitpunkten deutlich. Bis zu 10 Minuten nach der IKI wurde in Gruppe 4 eine signifikant höhere mittlere EDV als in den anderen Gruppen festgestellt. Die EDV war bei allen Patienten aller Gruppen und allen Zeitpunkten der Untersuchung geringer als 5 cm/s.

Red. ◀

Cannarella R, Calogero AE, Aversa A, et al. 2021. Differences in penile hemodynamic profiles in patients with erectile dysfunction and anxiety. *J Clin Med* 10, 402.

- Bei Bestätigung des hämodynamischen Profils bei ED-Patienten mit schwerer Angststörung ließen sich solche Patienten anhand der PSV- und EDV-Werte identifizieren.

- Bei Patienten mit nicht organischer ED könnte eine dynamische Echo-Color-Doppler-Ultrasonographie als ein präziser diagnostischer Test in Erwägung gezogen werden.

- Die PSV vermag im schlaffen Zustand nicht zwischen arterieller und nicht organischer ED zu unterscheiden.

- Die Prädiktion des Risikos für mit SARS-CoV-2 infizierte Patienten mit lebensbedrohlichen Komplikationen konfrontiert zu werden, erreicht 77% Genauigkeit, 81% Präzision, 77% Sensitivität und 78% Spezifität.

- Ein stark androgenaktiver Androgenrezeptor ist ein potenzieller Schutzfaktor vor schwerem COVID-19-Verlauf.

- In geeigneten klinischen Studien sollte untersucht werden, ob sich bei Patienten mit schweren Krankheitsverläufen Morbidität und Mortalität durch Testosteronsubstitution verringern ließen.

## Covid-19 und Androgenität

# Kürzere (CAG)n-Allele im Androgenrezeptor-Gen schützen vor lebensbedrohlicher COVID-19

Epidemiologische Studien lassen erkennen, dass eine SARS-CoV-2-Infektion bei Männern und Frauen gleich häufig ist. Aber unabhängig vom Alter ist das Ergebnis der Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19) bei Männern in der Regel ungünstiger als bei Frauen. Die unterschiedliche Schwere der COVID-19-Verläufe könnte eine Erklärung in Unterschieden im Wirtsgenom finden. Aktuell wurde die genetische Variabilität anhand von Polyaminosäure-Motiven ins Auge gefasst. Unter derartigen Polymorphismen ist die Anzahl der CAG-Wiederholung im ersten Exon des Androgenrezeptor (AR)-Gens bekannt, die im AR-Protein als unterschiedlich langer Polyglutamintrakt ausgeprägt ist und die Androgenität beeinflusst.

In den kodierenden Abschnitten aller Gene wurde mittels WES („whole exome sequencing“) nach Polyaminosäure-Motiven gefahndet. Verglichen wurden 230 Patienten mit BIPAP-Beatmung und 108 Patienten mit endotrachealer Intubation (Fallgruppe) mit 200 Kontrollen, die keine Hospitalisierung benötigten.

### Allein die Länge des Glutamintrakts im AR beeinflusst das COVID-19-Ergebnis

Mittels logistischer Regression wurde das Androgenrezeptor (AR)-Gen aus 40 ausgewählten Genen mit Aminosäure-Wiederholungen als das ein-

zige Gen identifiziert, dessen CAG-Polymorphismus eine Assoziation mit der Schwere von COVID-19-Verläufen mit befriedigender Genauigkeit und Präzision liefert (Sensitivität 64%, Spezifität 55%).

### Anzahl der CAG-Wiederholungen im AR-Gen bei Fällen und Kontrollen

Die männlichen Patienten wurden anhand der CAG-Allelen im AR-Gen in die Kategorien mit  $\leq 22$  und  $\geq 23$  CAG-Wiederholungen eingeteilt. Bei den Männern der asymptomatischen Kohorte war der Anteil derjenigen mit  $< 22$  CAG-Wiederholungen (74,7%) höher als unter den COVID-19-Patienten (59,1%). Der Unterschied war signifikant für die Gruppe der unter 65-jährigen Männer, bei denen genetische Faktoren erwartungsgemäß erhebliche Auswirkungen haben ( $p=0,024$ ).

Eine Validierung dieses Ergebnisses wurde bei einer unabhängigen Kohorte mit 158 unter 65 Jahre alten spanischen Männern (117 Fälle und 41 Kontrollen) vorgenommen.

### Androgenrezeptorresistenz bei längeren CAG-Allelen

Bei Patienten, deren AR  $\geq 23$  Glutaminreste aufwies, wurden höhere Gesamttestosteronspiegel bestimmt als bei Patienten mit  $\leq 22$  Glutaminresten im AR (13,45 vs. 11,23 nmol/l,  $p=0,042$ ). Darin spiegelt sich das verminderte negative Feedback durch den weniger aktiven AR wider. Dieser Unterschied zeigte sich auch beim Vergleich der TT-Spiegel und der CAG-Wieder-

holungen in der Fall- und der Kontrollgruppe (Abb.).

### Testosteron-AR-Axe bei längerem (CAG)n-Allel

Von 61 Patienten (43 den Genotyp  $\leq 19$  und 18 den Genotyp  $\geq 25$  CAG-Repeats repräsentierend) waren Interviews verfügbar, die nach der Infektion unter Verwendung des Androtest [Millar AC, et al. 2016. CMAJ 188(13):E321–30.] geführt worden waren. Damit sollte nachgewiesen werden, dass die verminderte AR-Aktivität zu Anzeichen und Symptomen eines Hypogonadismus führt. Tatsächlich hatten 38% der Männer mit längerem (CAG)n-Allel einen Androtest-Score  $\geq 8$  gegenüber nur 16% derjenigen mit  $\leq 19$  Glutaminresten im AR ( $p=0,046$ ).

Eine verminderte Signaltransduktion des AR kann durch höhere Testosteronspiegel teilweise kompensiert werden. Doch das reduzierte negative Feedback reichte nicht aus, die Effekte eines längeren (CAG)n-Allels zu toppen (Abb.).

Der gemeinsame Effekt des Testosteronspiegels und der Polyglutaminlänge im AR ergab eine signifikante Interaktion, die das beeinträchtigte Feedback als den Prädiktor eines Worst-Case-Szenarios, erscheinen lässt, nämlich Intubation oder BIPAP-Beatmung vs. Hospitalisierung ohne Notwendigkeit der Atmungsunterstützung. Red. ◀

Baldassarri M, Picchiottic N, Fava F, et al. 2021. Shorter androgen receptor polyQ alleles protect against life-threatening COVID-19 disease in European males. EBioMedicine 65 (2021) 103246.

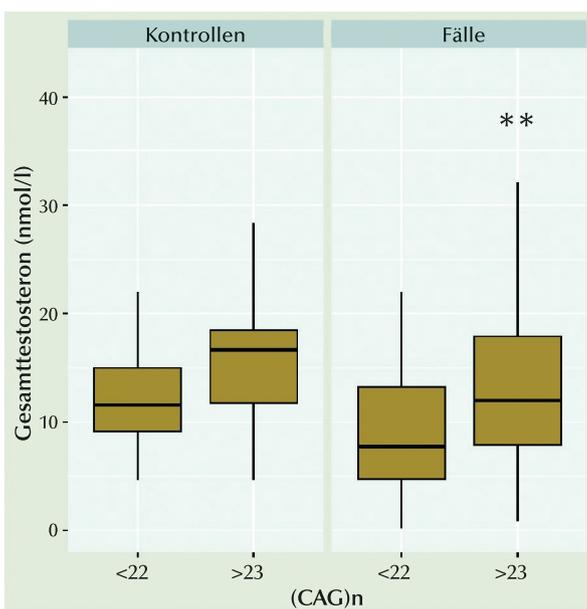


Abb.: Beziehung zwischen Gesamttestosteron (TT) und CAG-Wiederholungen [(CAG)n] in der Fall- und der Kontrollgruppe. In der Fallgruppe ist der mittlere TT-Spiegel bei Patienten mit  $\geq 23$  (CAG)n signifikant höher als bei den Patienten mit  $\leq 22$  (CAG)n (\*\* $p=0,023$ ). Kein signifikanter Unterschied bestand in der Kontrollgruppe ( $p=0,088$ ).



## BGH zur elektronischen Patientenakte

Nachdem Ende 2019 schon einmal über Beweisfragen der Patientenakte referiert wurde (Krüger, urologen.info 2019, 202), soll es im Folgenden um die elektronische Patientenakte gehen, die in § 630f BGB vorgesehen ist und zu der es ein erstes wichtiges BGH-Urteil gibt (BGH, Urt. vom 27. April 2021 – Az.: VI ZR 84/19). Es entspricht sicher eher der immer digitaler werdenden Realität, dass Krankenakten elektronisch geführt werden, als dass man sie auf Karteikarten festhält. Wenngleich der konkrete Fall seinen Ursprung in einer augenärztlichen Untersuchung hat, lassen sich die juristischen Fragen problemlos auf sämtliche Haus- und Fachärzte übertragen.

### Sachverhalt

Der Kläger (Kl.) nimmt die Beklagte (Bekl.) wegen fehlerhafter augenärztlicher Behandlung auf Schadensersatz in Anspruch. Ende 2013 traten beim Kl. plötzlich schwarze Flecken im Auge auf. Nachdem er bei der Bekl. angerufen und seine Beschwerden geschildert hat, bekam er rasch einen Termin. Dabei wurde er gebeten, eine Fahrbegleitung mitzubringen, weil eine Untersuchung unter Pupillenerweiterung erfolgen soll. Nach der Untersuchung erklärte die Bekl. dem Kl., dass es sich um eine altersbedingte Erscheinung infolge einer Glaskörpertrübung handle, ohne dass er sich darüber Sorgen

machen müsse.

Im Frühjahr 2014 stellte ein Optiker bei einem Sehtest einen Netzhauttriss beim Kl. fest, der sich unmittelbar darauf bei der Bekl. vorstellte. Sie diagnostizierte eine Netzhautablösung und wies den Kl. darauf hin, dass es sich um einen Notfall handle und er sich sofort ins Krankenhaus begeben müsse. Nach einer Untersuchung im Krankenhaus wurde der Kl. in eine andere Klinik überwiesen und operiert. In der Folge traten aber Komplikationen auf und der Kl. erblindete auf dem Auge.

Der Kl. stützte seine Klage zentral darauf, dass die Bekl. Ende 2013 den Netzhauttriss übersehen habe, weil sie es versäumt habe, vor der Untersuchung eine Pupillenweitstellung zu veranlassen. Aus diesem Grund sei eine ordnungsgemäße Untersuchung des Augenhintergrunds unmöglich gewesen. Materiellrechtlich liegt er damit wohl richtig. Es gab aber ein Beweisproblem: Vor Gericht haben der Kl. und seine Frau durchaus glaubhaft vorgetragen, dass besagte Untersuchung nicht erfolgt sei. Schließlich sei er nach dem Termin selbst gefahren, ohne dabei Einschränkungen verspürt zu haben. Damit konfrontiert hat sich die Bekl. dahingehend eingelassen, dass sie sich an die (Routine-)Untersuchung im konkreten Fall zwar nicht erinnern könne. In der elektronisch geführten Patientenakte sei sie aber vermerkt.

Freilich nutzte die Bekl. eine Software, die spätere Änderungen nicht von sich aus anzeigt und damit nicht fälschungssicher war. Dies wirft die Frage auf, welche beweisrechtlichen Konsequenzen aus dieser Gemengelage an Fakten zu ziehen sind und welche Rolle dabei wiederum die nicht fälschungssichere Software spielt. Immerhin sieht § 630f Abs. 1 Satz 2 BGB vor, dass „Berichtigungen und Änderungen in der Patientenakte [...] nur zulässig [sind], wenn neben dem ursprünglichen Inhalt erkennbar bleibt, wann sie vorgenommen wor-

den sind.“ Im unmittelbar anschließenden Satz heißt es noch, dass dies „auch für elektronisch geführte Patientenakten sicherzustellen“ ist. Dass die Bekl. dieser Pflicht nicht genügt hat, ist unbestreitbar. Eine andere Frage ist aber, welche (beweis-)rechtlichen Konsequenzen daraus folgen.

### BGH-Urteil

Damit musste der BGH zwei Fragen beantworten: Zunächst musste er klären, ob – den klägerischen Vortrag unterstellt – die unterlassene Augenuntersuchung einen sog. Befunderhebungsfehler begründen würde. Das ist die materiellrechtliche Frage. Wenn sie zu verneinen wäre, würden die geschilderten Beweisprobleme dem insofern beweispflichtigen Kl. ohnehin zur Last fallen und auf das EDV-Problem würde es nicht mehr ankommen. Wenn es aber aus materiellrechtlicher Warte ein solcher Fehler ist, könnte § 630h Abs. 5 BGB helfen, bei dessen Handhabung vorliegend wiederum inzident zu (hinter-)fragen wäre, von welcher beweisrechtlichen Relevanz eine mit nicht fälschungssicherer Software geführte Patientenakte ist.

### Befunderhebungsfehler

Zunächst aber zum sog. Befunderhebungsfehler: Dabei geht es darum, ob die Untersuchung unter Pupillenerweiterung stattgefunden hat. Wenn sie tatsächlich unterblieben ist, wäre es fatal für die Bekl., weil ein solcher Befunderhebungsfehler als grober Behandlungsfehler gewertet werden könnte, der für Patienten gemäß § 630h Abs. 5 Satz 2 BGB eine Beweiserleichterung begründet, „wenn es der Behandelnde unterlassen hat, einen medizinisch gebotenen Befund rechtzeitig zu erheben oder zu sichern, soweit der Befund mit hinreichender Wahrscheinlichkeit ein Ergebnis erbracht hätte, das Anlass zu weiteren Maßnahmen gegeben hätte, und wenn das Unterlassen solcher Maßnahmen grob fehlerhaft gewesen wäre.“ Kurz-



um: Es würde vermutet werden, dass bei der Untersuchung Ende 2013 der Netzhauttriss festgestellt worden und es damit aufgrund rechtzeitig vorgenommener medizinischer Eingriffe nicht zur Erblindung des Kl. gekommen wäre. Den Gegenbeweis, dass es ohnehin aus anderen Gründen zur Erblindung gekommen wäre, hätte die Bekl. zwar antreten können, aller Voraussicht aber wohl ohne große Aussicht auf Erfolg.

### EDV-Dokumentation

Im Prozess selbst war nunmehr streitig, ob die Untersuchung erfolgt ist, und es lag ein sog. „non liquet“ vor. Einerseits hat der Kl. durchaus glaubhaft dargetan, dass sie nicht stattgefunden hat. Die Bekl. hat andererseits ebenso glaubhaft vorgetragen, dass sie sich an die Routineuntersuchung im konkreten Fall zwar nicht erinnern könne. In der elektronischen Patientenakte sei sie aber vermerkt. Der Einwand löste das „non liquet“ aber nicht zugunsten der Bekl. auf, weil sie nicht fälschungssichere Software genutzt hat. Dazu heißt es vom BGH: „Bis zum Inkrafttreten des Patientenrechtegesetzes wurde einer elektronisch erstellten Dokumentation [...] grundsätzlich auch dann, wenn sie nachträgliche Änderungen nicht sichtbar machte, der volle Beweiswert eingeräumt, sofern die Dokumentation medizinisch plausibel war und der Arzt nachvollziehbar darlegte, keine Änderungen vorgenommen zu haben [...]. Wie das Berufungsgericht im Ausgangspunkt zutreffend angenommen hat, ist diese Auffassung unter Geltung der [...] §§ 630a ff. BGB nicht mehr haltbar. Eine elektronische Dokumentation, die nachträgliche Änderungen nicht erkennbar macht, genügt nicht den Anforderungen des § 630f Abs. 1 Satz 2 und 3 BGB. Nach diesen Bestimmungen sind Berichtigungen und Änderungen von Eintragungen in der Patientenakte nur zulässig, wenn neben dem ursprünglichen Inhalt erkennbar bleibt, wann sie vorgenommen worden sind. Dies ist auch für elektronisch geführ-

te Patientenakten sicherzustellen. Ziel dieser Neuregelungen ist es, eine fälschungssichere Organisation der Dokumentation sicherzustellen. Deshalb muss im Falle einer elektronisch geführten Patientenakte die eingesetzte Softwarekonstruktion gewährleisten, dass nachträgliche Änderungen erkennbar werden [...]“

Anschließend überlegt der BGH, welche Schlussfolgerungen daraus zu ziehen sind und sinniert zunächst darüber, ob diesen Anforderungen nicht genügende EDV-Dokumentationen bei der Beweiswürdigung vollkommen außen vor sind und damit der Kl. obsiegt hätte. Entsprechenden Bestrebungen im arzt haftungsrechtlichen Schrifttum erteilt er aber eine Absage. Darin liegt ein Pluspunkt des Urteils für Ärzte. Die Interessen der Patienten wahrt es aber ebenso, denn schließlich „kommt einer elektronischen Dokumentation, die nachträgliche Änderungen entgegen § 630f Abs. 1 Satz 2 und 3 BGB nicht erkennbar macht, aber auch keine positive Indizwirkung dahingehend zu, dass die dokumentierte Maßnahme vom Behandelnden tatsächlich getroffen worden ist [...]. Anders als bei der herkömmlichen hand- oder maschinenschriftlichen Dokumentation, bei der nachträgliche Änderungen durch Streichung, Radierung, Einfügung oder Neufassung regelmäßig auffallen, bietet die mit Hilfe einer – nachträgliche Änderungen nicht erkennbar machenden – Software geführte elektronische Dokumentation jedem Zugriffsberechtigten die Möglichkeit, den bisher aufgezeichneten Inhalt in kurzer Zeit, mit geringem Aufwand und fast ohne Entdeckungsrisiko nachträglich zu ändern. Darüber hinaus besteht die Gefahr der versehentlichen Löschung oder Veränderung des Inhalts [...]. Einer solchen Dokumentation fehlt es an der für die Annahme einer Indizwirkung erforderlichen Überzeugungskraft und Zuverlässigkeit [...]. Einer elektronischen Dokumentation, die nachträgliche Änderungen entgegen § 630f Abs. 1 Satz 2 und 3 BGB nicht erkennbar macht, fehlt es

gerade deshalb an der Zuverlässigkeit, weil sie Veränderungen so zulässt, dass sie unbemerkt bleiben [...]. Dies bedeutet nicht, dass eine elektronische Dokumentation, die nachträgliche Änderungen nicht erkennbar macht, bei der Beweiswürdigung vollständig unberücksichtigt zu bleiben hat. Sie bildet vielmehr einen tatsächlichen Umstand, den der Tatrichter bei seiner Überzeugungsbildung unter Berücksichtigung des gesamten Inhalts der Verhandlungen und des Ergebnisses der Beweisaufnahme einer umfassenden und sorgfältigen, angesichts der fehlenden Veränderungssicherheit aber auch kritischen Würdigung zu unterziehen hat.“

### Fazit

Damit hat der BGH, um zum Fazit zu kommen, ein geradezu salomonisches Urteil gefällt: Die mit nicht fälschungssicherer Software geführte elektronische Patientenakte ist – zum Vorteil von Ärzten – bei der Beweiswürdigung durchaus heranzuziehen, ohne dass sie – zum Nachteil von Patienten – vollen Beweis erbringt. Kurzum: Sie ist ein Beweismittel unter vielen, ohne sich daraus mit einem höheren Beweiswert abzuheben. Weil der BGH nicht ausschließen konnte, dass weiterer Beweis zur Frage erbracht werden könnte, ob besagte Untersuchung stattgefunden hat, hat es die Sache an das Berufungsgericht zurückverwiesen. Wenn es bei der neuerlichen Beweisaufnahme wieder zum geschilderten „non liquet“ kommt, spricht der Duktus des BGH-Urteils aber wohl dafür, dass der Patient obsiegen und die beklagte Augenärztin unterliegen wird. Sein letztes Wort zur beweisrechtlichen Relevanz einer mit nicht fälschungssicherer Software geführten elektronischen Patientenakte ist es jedenfalls ganz sicher nicht. Unabhängig davon ist Ärzten aber dringend anzuraten, sich die neueste Software zuzulegen. Angesichts der Europäischen Datenschutzgrundverordnung sollte man es übrigens ohnehin tun. ◀

Verfasser: Prof. Dr. iur. Matthias Krüger, München, matthias.krueger@jura.uni-muenchen.de



Prof. Dr. iur.  
Matthias Krüger,  
Juristische Fakultät der  
Universität München.

# Roboterassistierte operative Versorgung bei Urachus-anomalie mit Steinbildung

David Kajaia, Benjamin Hager, Stefan Kliebisch, Karl Weingärtner, Vahudin Zugor  
Klinik für Urologie, Kinderurologie und roboterassistierte minimalinvasive Urologie, Bamberg, Sozialstiftung Bamberg



David Kajaia  
Oberarzt  
Klinik für Urologie,  
Kinderurologie und ro-  
boterassistierte mini-  
malinvasive Urologie,  
Bamberg

## Einleitung

Während der Embryonal- und Fetalzeit verbindet der Urachus die Harnblase mit der Nabelschnur. Die embryologische Herkunft des Urachus ist nicht eindeutig geklärt. Als Ursprungsstrukturen werden sowohl die Allantois als auch die Kloake diskutiert [1].

Der Urachus obliteriert in der Embryonal- und Fetalzeit zu einem bindegewebigen Strang, der an der vorderen Bauchwand die Plica umbilicalis mediana bildet. Bei fehlender oder unvollständiger Obliteration entstehen Urachus-anomalien [2].

In diesem Fallbericht stellen wir die Diagnostik und operative Therapie eines seltenen Falles einer Urachus-anomalie mit Steinbildung bei einem geriatrischen Patienten vor.

## Fallbericht

Ein 82-jähriger Patient, ASA-Score

III, BMI 33 stellte sich in unserer Klinik mit putriden Sekretion aus dem Nabel vor. In der Vorgeschichte waren rezidivierende fieberhafte Harnwegsinfekte, sowie hämorrhagischen Zystitiden bekannt. Die o.g. Symptomatik bestand seit ca. sechs Monaten.

**Weitere bekannte Anamnese:** Zustand nach transurethraler Prostataresektion vor zwei Jahren und Radiation bei Prostatakarzinom vor acht Jahren. Weitere bekannten Nebendiagnosen waren: Ein Parkinson-Syndrom, eine Bradyarrhythmie nach Schrittmacher-Implantation in 2016 und ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom.

In der klinischen Untersuchung zeigte sich der Nabel nässend und stark belegt mit Granulationsgewebe.

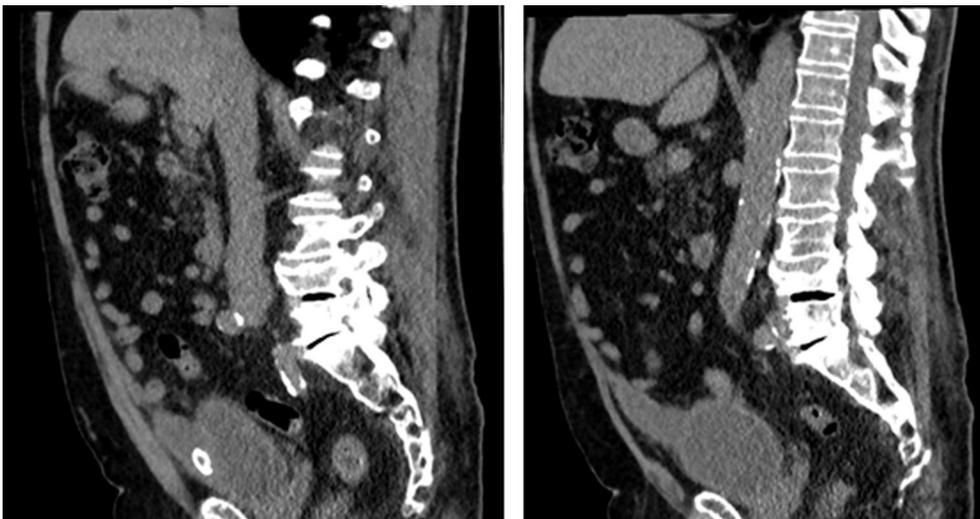
Sonographisch bestand der dringende Verdacht auf einen persistierenden Urachus mit Steinbildung. Zur weiteren Diagnostik wurde eine

Computertomographie des Abdomens durchgeführt. Dabei zeigte sich ein persistierender Urachus mit Steinbildung und Anschluss an den Umbilicus (**Abb. 1**). Der Stein war ca. 2 cm groß. Es wurden die Indikation zur laparoskopischen, roboterassistierten Resektion des persistierenden Urachus und Urachussteinsanierung gestellt.

**Operationstechnik:** Der Patient wurde auf den Rücken gelagert, nach sterilem Abwaschen und Abdecken wurde ein 18 Ch. Dauerkatheter eingelegt. Nach Supraumbilikalinzision und Durchtrennen des Subkutangewebes, Darstellen der Faszie, Inzision der Faszie, Fixierung mit zwei Haltenähten, Eröffnung des Peritoneums über eine kleine Inzision, Einbringen des Kameratroskars, Einbringen der 30° Optik und Herstellen des Pneumoperitoneums. Der Patient wurde in 25 Grad Trendelenburglage gebracht. Bei Inspektion des Bauchraumes zeigten sich zahlreiche peritoneale Verwachsungen, anschließend Platzierung der drei Roboterarmports und Einbringen der zwei Assistentenports, jeweils unter Sicht. Andocken des Roboters und Einbringen der Instrumente.

Bei massiven peritonealen Verwachsungen musste zunächst eine Adhäsioolyse erfolgen. Der Urachus bzw. sein Residuum konnte nach temporärer Blasenfüllung dargestellt werden. Durch die Fistelöffnung am Nabel wurde ein 14 Ch. Silikonkatheter eingebracht und mit 5 ml geblockt. Dies erleichterte zusätzlich die Identifikation und Exzision des persistierenden Urachus (**Abb. 2**).

Die Präparation begann am Umbilicus, von hier wurde der Urachus



**Abb. 1:** Computertomographie des Abdomens: Nachweis eines persistierenden Urachus mit Steinbildung und Anschluss an den Nabel.

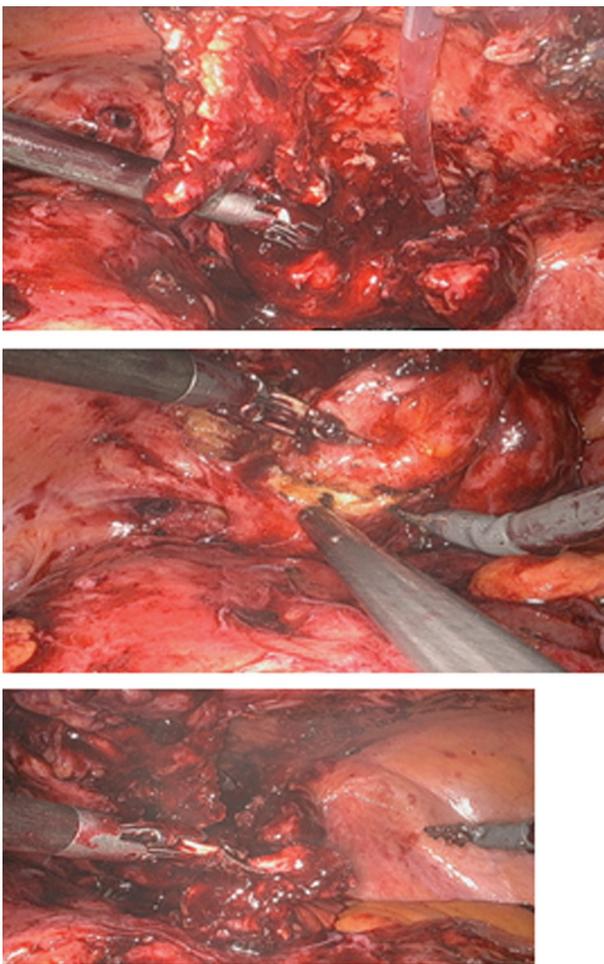


Abb. 2: Intraoperative Bilder mit einliegendem Katheter durch den Fistelgang im Nabelbereich Resektion des persistierenden Urachus

zur Harnblase verfolgt und freireseziert. Nach Eröffnung des Ganges entleerte sich putrides Sekret. Der Stein konnte problemlos geborgen werden. Der persistierende Urachus wurde komplett reseziert und die Harnblase mit resorbierbarem, monofilem Nahtmaterial Stärke 3-0 verschlossen (Abb. 3).

Die Dichtigkeit der Harnblase wurde durch eine temporäre Füllung mit steriler Kochsalzlösung geprüft. Das Präparat wurde in einen Bergebeutel verbracht. Der geblockte Katheter wurde belassen, um die komplette Exzision der Fistel zu erleichtern. Nach ausgiebiger Blutstillung und Kontrolle auf die Bluttrockenheit wurde das Pneumoperitoneum abgelassen, die Instrumente und Ports wurden entfernt.

Der Fistelgang im Bereich des Nabels wurde komplett exzidiert. Dabei war der Zug am geblockten Katheter hilfreich. Das Präparat wurde durch die Wunde im Bereich des Umbilicus geborgen. Anschließend

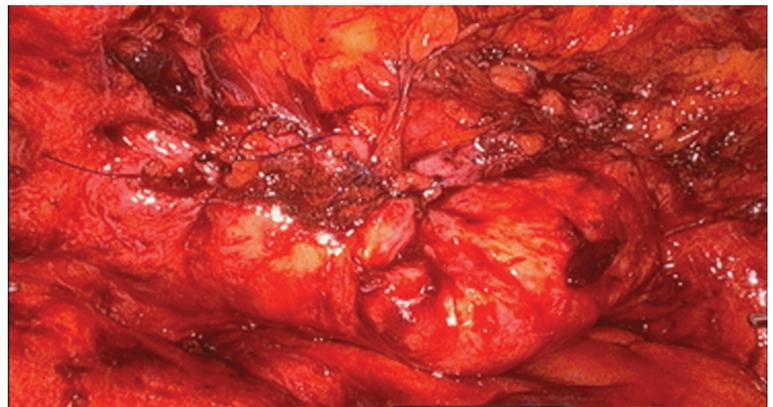


Abb. 3: Zustand nach Verschluss der Harnblase.

schichtweiser Wundverschluss und steriler Wundverband. Die Operationszeit betrug 142 Minuten, davon Konsolenzzeit 100 min. Intraoperativer Blutverlust betrug ca. 200 ml.

Postoperativ fieberte der Patient über drei Tage. Die resistenzgerecht begonnene Antibiose mit Ceftriaxon wurde auf Piperacillin/Tazobactam eskaliert. Darunter entfieberte der Patient rasch. Die suffiziente Analgesie wurde durch die Gabe von 50 mg Palexia früh und abends über drei Tage erreicht. Ab dem dritten postoperativen Tag erhielt der Patient eine Bedarfsanalgesie mit Metamizol.

Am zehnten postoperativen Tag wurde ein Zystogramm durchgeführt, dabei zeigte sich kein Hinweis auf eine Kontrastmittelextravasation (Abb. 4).

Der transurethrale Harnblasenkatheter wurde entfernt. Bei der so-

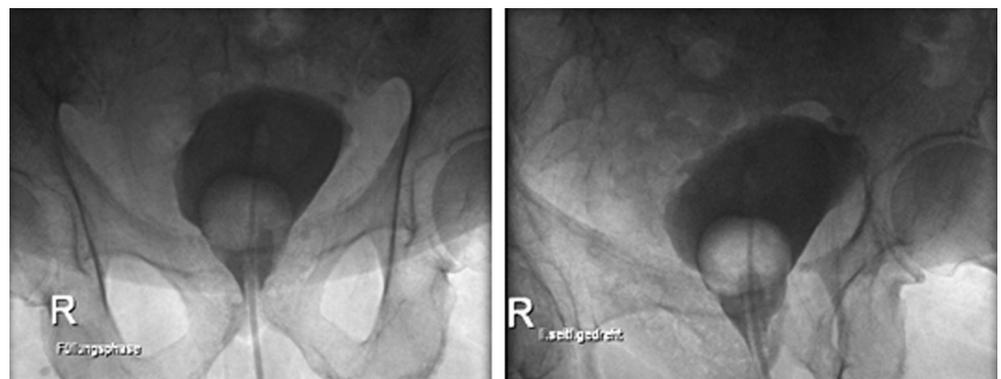


Abb. 4: Kein Hinweis auf eine Kontrastmittelextravasation - Zystogramm 10 Tage nach der OP.



Prof. Dr. med. Vahudin Zugor, Chefarzt Klinik für Urologie, Kinderurologie und roboterassistierte minimalinvasive Urologie, Bamberg

nographischen Kontrolle konnte eine restharnfreie Harnblasenentleerung dokumentiert werden. Am elften postoperativen Tag konnten wir den Patienten aus unserer stationären Behandlung entlassen.

Im pathologisch-histologischen Gutachten wurde das histomorphologische Bild passend zu einer Urachusfistel ohne Hinweis auf Malignität beschrieben.

### Diskussion

Es werden vier verschiedene Formen von Urachus anomalies unterschieden: Persistierender Urachus, Urachuszyste, Urachus sinus und vesikourachales Divertikel [3], (Tab.).

Histologisch ist der Urachus in der Regel aus drei Schichten aufgebaut. Die innere Schicht ist nicht immer vertreten und wird durch modifiziertes transitionales Epithel aufgebaut, diese wird auch als Ursprungsort der Metaplasien vermutet. Die mittlere Schicht besteht aus faserreichem Bindegewebe und eine äußere Schicht wird durch glatte Muskelzellen gebildet [2].

Über eine genaue Prävalenzrate kann aufgrund unzureichender Literatur keine Aussage getroffen werden. Die Ermittlung der genauen

Prävalenz ist auch schwierig, weil die Betroffenen häufig asymptomatisch bleiben. Die Inzidenz bei Erwachsenen ist nach Literaturrecherche 2,5-mal häufiger bei Männern als bei Frauen [3].

In verschiedenen Altersgruppen kommen bestimmte Formen der Urachus anomalies häufiger oder seltener vor.

Urachus zysten und der persistierende Urachus sind die häufigsten im Kindesalter vorkommenden Anomalien. Der Urachus sinus wird mit ca. 30% angegeben und das urachale Divertikel mit 3% [3,4]. Im Erwachsenenalter werden die meisten Urachus anomalies (ca. 50%) nach maligner Entartung diagnostiziert. Die Urachus zysten sind im Erwachsenenalter die häufigsten Urachus anomalies [5].

Die Symptomatik kann je nach Urachus anomalies form und pathologischer Vorgänge unterschiedlich sein (s. Tabelle). Umbilicale Sekretion und umbilicaler Urinabgang, Superinfektion, Harnwegsinfekte, Urosepsis, Steinbildung, Makrohämaturie, Phlegmone und sogar ein akutes Abdomen und Peritonitis können als klinisches Bild bei einer Urachus anomalies auftreten [6].

Die Diagnostik umfasst die detaillierte Anamnese und klinische Untersuchung des Patienten. Die Bestimmung der Entzündungslaborparameter wie Leukozyten, CRP, und PCT helfen bei inflammatorischen Prozessen die Schwere der Infektion einzuschätzen.

Die Sonographie ist oft wegweisend bei der Diagnostik einer Urachus anomalies und ist die Untersuchungsmethode der Wahl [7]. Der sonographische Nachweis von echoarmen, zystischen Strukturen am Blasendom und an der vorderen Bauchwand können wegweisend für die Diagnosestellung sein.

Schnittbildgebung (Computertomographie und Magnetresonanztomographie) werden zur Präzision der Diagnostik eingesetzt, um die genaue Lokalisation, Größe, Form und topographische Lagebeziehung der Urachus anomalies zu anderen Organen und Strukturen zu ermitteln. Sind die echoarmen, zystischen Strukturen in der Urachus anomalies kalzifiziert, dann sollte Malignität ausgeschlossen werden, denn 50–70% der Urachus karzinome sind verkalkt [5].

Ein laterales Zystogramm wird eingesetzt um z.B. einen persistierenden Urachus oder eine Urachus zyste

Formen der Urachus anomalies (mod. nach Bilchert-Toft, et. al.)		
Form	Anatomisches Korrelat	Symptomatik
<b>Persistierender Urachus</b>	Offener Urachus auf der gesamten Länge zwischen Harnblase und Umbilicus	Häufigste Urachus anomalies im Kindesalter Urinabgang über den Nabel, Superinfektion
<b>Urachus zyste</b>	Ein distal und proximal obliterierter Urachus kanal führt zu einer Urachus zyste in der Bauchwand	Gefahr der malignen Entartung, Superinfektion mit Ruptur, umbilicaler Ausfluss
<b>Urachus sinus</b>	Persistierender Urachus mit proximaler Verbindung zum Umbilicus, selten kann auch eine enge Verbindung zur Blase vorhanden sein	Umbilicaler Ausfluss, Superinfektion, maligne Entartung
<b>Vesikourachales Divertikel</b>	Lediglich der kaudale Urachus anteil steht mit der Blase in Verbindung.	Selten symptomatisch, rezidivierende Harnwegsinfekte

mit Verbindung zur Blase nachzuweisen. Ein zum Nabel perforierter Urachus sinus kann durch die Kontrastmitteldarstellung über den Nabel diagnostiziert werden.

Die Zystoskopie kann helfen weitere Pathologien wie Blasen tumors auszuschließen und ggf. eine Probiopsie zu entnehmen.

Bei akutem Abdomen mit peritonitischer Klinik und absoluter Indikation für eine sofortige Laparotomie wird von einigen Autoren auf die präoperative radiologische Untersuchung verzichtet [8].

Eine spontane Obliteration (vorausgesetzt es besteht Symptomlosigkeit) kann bis zum Erreichen des ersten Lebensjahres abgewartet werden. Urachus anomalies die über das erste Lebensjahr persistieren müssen mit Ausnahme von asymptomatischen Urachusdivertikeln aufgrund der Gefahr der malignen Entartung operativ therapiert werden [4].

Eine offene Operation setzt ein großes Zugangstrauma und längere Hospitalisationszeit der Patienten voraus, deswegen wurden verschiedene transperitoneale und extraperitoneale laparoskopische Operationsmethoden zur Resektion der Urachus anomaly mit oder ohne Mitnahme einer Blasenmanschette entwickelt [9,10].

Die flache Lernkurve, geringe oder keine Flexibilität der laparoskopischen Instrumente und längere Operationszeiten sind die Nachteile der konventionellen Laparoskopie.

Die roboterassistierte Chirurgie mit Flexibilität der Instrumente, ergonomischer Haltung des Operateurs, fehlendem Tremor, Möglichkeit einer exakter Nahtführung, steiler Lernkurve, u.a. hat zu einem Siegeszug dieser innovativen Technik in der Urologie und anderen operativen Fachgebieten geführt.

Die zunehmende Erfahrung der Operateure in verschiedenen roboterassistierten operativen Tech-

niken, wie radikale Prostatektomie, radikale Zystektomie, Harnblasen divertikelresektion, Prostataadenomenukleation, Nierentumorchirurgie u.a., führt zur Erweiterung der möglichen Indikationen, welche roboterassistiert durchgeführt werden können.

So werden, sowohl maligne entartete, als auch benigne Urachus anomalies zunehmend roboterassistiert erfolgreich operiert [11,12].

Bei unserem Patienten vermuten wir eine zur Harnblase und zum Umbilicus perforierte Urachus zyste mit Steinbildung. Die Spätfolgen der Radiotherapie könnten die Perforation begünstigt haben. In der Literatur haben wir 28 Fallberichte über die Urachus anomaly mit Steinbildung gefunden [13,14], somit handelt es sich in unserem Fall um eine seltene Pathologie.

### Zusammenfassung

Urachus anomalies im Erwachsenenalter werden selten diagnostiziert und erfordern genaue Kenntnisse des behandelnden Arztes über die Pathologie, um die entsprechende Diagnostik und Therapie einzuleiten.

Aufgrund der Gefahr einer malignen Entartung ist die operative Therapie meistens, auch bei asymptomatischen Patienten, erforderlich. Durch die detaillierte Anamnese, klinische Untersuchung und Sonographie kann bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten die richtige Diagnose gestellt werden.

Die offene Chirurgie kann in Notfallsituationen angewendet werden, sie ist bei einem Patienten mit elektiver Operation aufgrund einer Urachus anomaly kein Standard mehr und ist nur ausgewählten Patienten vorbehalten, welche eine Kontraindikation für die Laparoskopie mit sich bringen.

Die zunehmende Verbreitung der roboterassistierten Chirurgie und deren offensichtliche Vorteile gegen-

über der konventionellen Laparoskopie und der offenen Chirurgie, zeigt sich auch bei der operativen Therapie der Urachus anomalies. ◀

*Korrespondenzadresse: David Kajaia, Klinik für Urologie, Kinderurologie und roboter-assistierte minimalinvasive Urologie, Bugerstrasse 80, 96049 Bamberg.*

### Literatur:

- [1] Trimmingham HL, McDonald JR . 1945. Congenital anomalies in the region of the umbilicus. Surg Gynecol Obstet 80:152
- [2] Cappele O, Sibert L, Descargues J, Delmas V, Grise P. 2001. A study of the anatomic features of the duct of the urachus. Surg Radiol Anat 23:229-235
- [3] Blichert-Toft M, Koch F, Nielsen OV. 1973. Anatomie variants of the urachus related to clinical appearance and surgical treatment of urachal lesions. Syrg Gynecol Obstet 3737:51-54
- [4] Ashley RA, Inman BA, Routh JC, Rohlinger AL, Husmann DA, Kramer SA. 2007. Urachal anomalies: a longitudinal study of urachal remnants in children and adults. J Urol 178:1615-1618
- [5] Von Schnakenburg LF, Cadosch D, Gautschi OP. 2010. Infected urachal cyst in adulthood: case report and literature review. Urologe A-49:1176-1178
- [6] Albarghouth MH, Dober S, Kramer T, Hamza A. 2021. Infizierte Urachus zyste beim Erwachsenen, Manifestation als Urosepsis [Infected urachal cyst in an adult manifests as urosepsis]. Aktuelle Urol. 52(1):67-69. German. doi: 10.1055/a-1104-6117. Epub 2020 Mar 26. PMID: 32219774
- [7] Luo X, Lin J, Du L, Wu R, Li Z. 2019. Ultrasound findings of urachal anomalies. A series of interesting cases. Med Ultrason. 31;21(3):294-298
- [8] Maruschke M, Kreutzer HJ, Seiter H. 2003. Blasenruptur durch spontane Perforation einer infizierten Urachus zyste [Bladder rupture caused by spontaneous perforation of an infected urachal cyst]. Urologe A. 42(6):834-839. German. doi: 10.1007/s00120-002-0290-3. Epub 2003 Feb 7. PMID: 12851776
- [9] Rohleder S, Gödeke J, Münsterer O. 2017. Die laparoskopische Resektion einer Urachus zyste [Laparoscopic Resection of Urachal Cysts]. Zentralbl Chir. 142(4):371-372
- [10] Tural S, Hueckstaedt T, Schier F, Fahlenkamp D. 2007. Laparoscopic treatment of urachal remnants in children. J Urol. 2007 May;177(5):1864-1866
- [11] Chen A, Chong J, Si Q, Haines K, Mehrazin R. 2018. Robotic approach to resection of villous adenoma of the urachus: a case report and literature review. J Robot Surg. 12(3):567-570
- [12] Ahmed H, Howe AS, Dyer LL, Fine RG, Gitlin JS, Schluskel RN, Zerkovic PF, Palmer LS. 2017. Robot-assisted Laparoscopic Urachal Excision in Children Urology 106:103-106
- [13] Ozbülbul Nİ, Dađli M, Akdođan G, Ođcer T. 2010. CT urography of a vesicourachal diverticulum containing calculi Diagn Interv Radiol. 16(1):56-58
- [14] Frazzini Padilla P, Kwon S. 2018. Robotic-Assisted Excision of a Urachal Diverticulum. J Minim Invasive Gynecol. 25(2):328.

Innovative minimal-invasive Therapieoption beim benignen Prostatasyndrom (BPS)

## Die konvektive Wasserdampf-Ablation mit dem Rezum™-System



Prof. Dr. med.  
Christian Schwentner  
Ärztlicher Direktor,  
Klinik für Urologie,  
Diakonieklinikum Stuttgart

(Quelle: Diakonie-Klinikum  
Stuttgart/Foto: Volker Schrank)

Das im deutschsprachigen Raum als benignes Prostatasyndrom (BPS) bezeichnete chronisch-progrediente Krankheitsbild ist durch die variable Trias von unteren Harnwegssymptomen („lower urinary tract symptoms“, LUTS), histologischen Prostataveränderungen („benign prostatic hyperplasia“, BPH) und einer Blasauslassobstruktion („bladder outlet obstruction“, BOO) gekennzeichnet [1]. Die Prävalenz des BPS steigt mit dem Alter deutlich an; in einer deutschen Querschnittsstudie hatten 20% der 50- bis 59-jährigen Männer mittelschwere bis schwere BPS-Symptome; in der Gruppe der über 70-Jährigen waren es ca. 40% [2]. Typische BPS-Symptome sind Harndrang, erhöhte Miktionsfrequenz, Nykturie, unvollständige Blasenentleerung und schwacher Harnstrahl. Daraus kann bei den Betroffenen ein starker Leidensdruck erwachsen, der die Lebensqualität deutlich einschränkt [3]. Am belastendsten empfanden Patienten mit mittlerer bis schwerer Prostatasymptomatik („International Prostate Symptom Score“ IPSS >7) die Angst/Sorge über ihre Erkrankung und die Auswirkungen auf Schlaf, Mobilität, Freizeit- und Alltagsaktivitäten, aber vor allem auch auf die Sexualfunktion [4]. Wenn das Syn-

drom unbehandelt bleibt, kann es zu schwerwiegenden Komplikationen kommen: akuter Harnverhalt, Niereninsuffizienz bis hin zum Nierenversagen, Harnwegsinfektionen und Blasensteine [5]. Um den Betroffenen möglichst effektiv helfen zu können, ist eine gezielte urologische Diagnostik und Differenzialdiagnostik unabdingbare Voraussetzung. Des Weiteren müssen Art und Schweregrad der Symptome erfasst werden. Hierfür hat sich der IPSS-Fragebogen bewährt, der durch weitere Fragebögen zur Sexualfunktion ergänzt werden kann.

### Therapieoptionen

Für die Behandlung des BPS steht ein breites Spektrum von Therapieoptionen zur Verfügung, von denen jede einzelne mit Vor- und Nachteilen verbunden ist. Die Therapie sollte daher individuell angepasst werden und die Therapieentscheidung nach Aufklärung des Patienten gemeinsam von Arzt und Patient getroffen werden. Leider sind die Erfolge konservativer Maßnahmen und der oralen Pharmakotherapie langfristig oft begrenzt, und Medikamentennebenwirkungen sind gerade bei älteren BPS-Patienten nicht ungewöhnlich [6]. Auch die als „Goldstandard“ geltende transurethrale Prostatektomie (TURP) trifft bei den Patienten wegen des damit verbundenen chirurgischen Risikos, der Häufigkeit postoperativer Störungen der Sexualfunktion (vor allem retrograde Ejakulation) und des als invasiv empfundenen Eingriffs oftmals auf geringe Akzeptanz. Im Sinne einer patientenzentrierten Versorgungsstrategie gewinnen daher minimal-invasive Verfahren wie etwa die neuartige konvektive Wasserdampf-Ablation

mit dem Rezum™-System (Boston Scientific) an Bedeutung.

### Für wen ist eine Rezum™-Therapie geeignet?

Dieses Verfahren sollte vom zuweisenden Arzt für solche BPS-Patienten in Betracht gezogen werden, die die (weitere) Einnahme von BPS-Medikamenten, eine TURP oder die mit dem operativen Eingriff verbundene Vollnarkose ablehnen oder bei denen eine Vollnarkose kontraindiziert ist. Nach den Empfehlungen des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ist Rezum™ eine Therapieoption für Patienten mit mittelschweren bis schweren LUTS (in der Regel IPSS  $\geq 13$ ) und moderat vergrößerter Prostata (im Allgemeinen zwischen 30 und 80 cm<sup>3</sup>) [7]. Wie klinische Studien gezeigt haben, kann das Rezum™-System bei solchen Patienten durch gezielte Volumenreduktion des Prostataadenoms die Obstruktion der Urethra verringern und dadurch zu einer langanhaltenden Besserung der BPS-Symptome und der Lebensqualität beitragen, ohne die Sexualfunktion zu beeinträchtigen [8, 9, 10]. Nach den britischen Kostenschätzungen ist Rezum™ zudem deutlich kostengünstiger als etwa eine TURP oder die Holmium-Laser-Enukleation der Prostata (HoLEP) [7]. Kontraindiziert ist die Wasserdampf-Ablation lediglich bei Patienten mit einem künstlichen Blasenverschlussmuskel oder einem Schwellkörperimplantat.

### Methodik der Rezum™-Therapie

Die transurethrale Wasserdampftherapie kann ambulant und ohne Voll-



Abb. 1: Das Rezum™-System

narkose - in Lokalanästhesie oder Sedierung - durchgeführt werden. Der Eingriff dauert nur etwa 10 Minuten, und der Patient kann wenige Tage später seine normalen Aktivitäten wieder aufnehmen. Bei dem Eingriff wird über einen endoskopischen Applikator (**Abb. 1**) zunächst die Anatomie der Prostata inspiziert und die Injektionsstelle festgelegt. Dann wird die Nadel an der Endoskopspitze seitlich ausgefahren und transurethral in die für die Obstruktion verantwortliche Transitionalzone der Prostata eingeführt (**Abb. 2**). Bei jeder neun Sekunden dauernden Behandlung wird 0,42 ml erhitzter steriler Wasserdampf injiziert. Nach jeder Applikation wird die Nadel zurückgezogen und um einen Zentimeter versetzt erneut eingestochen, bis das proximale Ende des Samenhügels erreicht ist. Danach kann die Behandlung bei Bedarf auch im Bereich des Mittellappens oder der zentralen Hyperplasiezone fortgesetzt werden. Abschließend wird die Pars prostatica der Urethra nochmals inspiziert, bevor das Gerät ausgeführt wird. Nach der Behandlung erhalten die Patienten einen Harnröhrenkatheter, der nach wenigen Tagen entfernt werden kann. Der Hersteller des Rezum<sup>TM</sup>-Systems bietet interessierten Urologen eine eintägige Schulung an, um mit dem Prozedere vertraut zu werden.

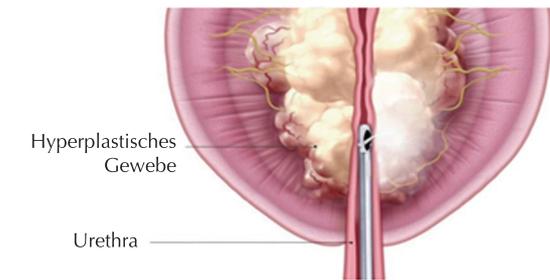
### Wirkmechanismus

Der injizierte Wasserdampf verteilt sich schnell und gleichmäßig in den Interstitialräumen zwischen den Zellen des Adenomgewebes. Bei der Kondensation wird die gespeicherte Wärmeenergie freigesetzt, die Zellmembranen werden thermisch denaturiert, was zum augenblicklichen Zelltod und zum Kollabieren der lokalen Gefäßsysteme sowie einer alpha-adrenergen Denervierung führt. Eine Wärmeausbreitung über die Prostata hinaus

findet nicht statt. Eine Inkontinenz als Folgekomplikation ist nahezu ausgeschlossen, und die Ejakulation bleibt weitgehend unbeeinträchtigt. Das nekrotische Gewebe wird im Laufe des natürlichen Heilungsprozesses vom Körper absorbiert, wodurch sich das Volumen des Adenoms verringert und sich die Obstruktion im Bereich der prostaticen Urethra löst. Mit dem Einsetzen des Therapieeffekts kann je nach Ausgangsgröße der Prostata einige Tage bis wenige Wochen nach dem Eingriff gerechnet werden. Die Größenreduktion setzt sich danach aber weiter fort, sodass der maximale Therapieeffekt oft erst nach 3–6 Monaten beurteilt werden kann. Der anatomische Erfolg der Behandlung ist mittels bildgebender Verfahren (z.B. MRT) nachweisbar.

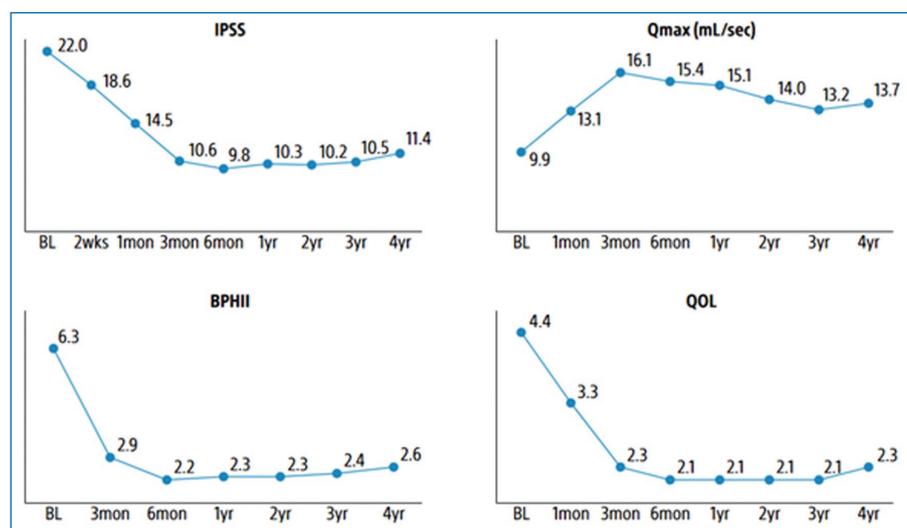
### Dauerhafte Wirkung über 5 Jahre

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie für das Rezum<sup>TM</sup>-System bestätigen die dauerhafte Linderung der Symptome und die Verbesserung der Lebensqualität ohne Be-



**Abb. 2:** Wasserdampf-Applikation in das Prostataadenom mit dem Rezum<sup>TM</sup>-System.

einträchtigung der Sexualfunktion über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren [8, 9]. An dieser prospektiven, randomisierten Doppelblindstudie nahmen Patienten mit einem Mindestalter von 50 Jahren, einem IPSS  $\geq 13$ , einem maximalen Harnfluss ( $Q_{max}$ ) von  $\leq 15$  ml/s, einem Prostatavolumen von 30–80 ml und einem Restharnvolumen von  $< 250$  ml teil. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1; 135 Patienten erhielten die Rezum<sup>TM</sup>-Therapie, 61 Patienten einen endoskopischen Scheineingriff. Die Ergebnisse bis 4 Jahre nach der Wasserdampf-Ablation sind in **Abb. 3** dargestellt [8]. IPSS,  $Q_{max}$  und Lebensqualität besserten sich innerhalb von 3–6 Monaten im Mittel um jeweils



**Abb. 3:** Ergebnisse der Rezum<sup>TM</sup>-Therapie im Verlauf eines 4-jährigen Follow-ups (nach [8]). Die Besserungen gegenüber den Ausgangswerten waren zu jedem Zeitpunkt signifikant ( $p < 0,0001$ ).

BPHII = BPH Impact index; IPSS = International Prostate Symptom Score;  $Q_{max}$  = maximaler Harnfluss; QOL = Lebensqualität.

ca. 50% und blieben danach weitgehend stabil. Aktuelle Ergebnisse dieser Studie nach einem Follow-up von 5 Jahren zeigen, dass der Erfolg der Rezum™-Therapie auch bis zu diesem Zeitpunkt anhielt [9]. Während der gesamten Nachbeobachtungsphase war nur bei 4,4% der Patienten eine erneute Intervention erforderlich.

### *Erfahrungen mit der Rezum™-Therapie am Diakonie-Klinikum Stuttgart*

Die positiven Studiendaten bestärkten uns an der Urologischen Klinik des Diakonie-Klinikums Stuttgart in unserer Entscheidung, die Rezum™-Therapie in enger Abstimmung mit den Zuweisern für eine klar definierte Patientengruppe anzubieten. Ziel war es, für diejenigen BPS-Patienten, die vor allem Wert legen auf ein minimalinvasives Verfahren mit einem möglichst geringen Risiken, auch in Bezug auf die Erektions- und Ejakulationsfunktion, Rezum™ als zusätzliche Therapieoption zu etablieren. Dazu wurde seit April 2020 zunächst 1 Arzt zur Anwendung der Therapie zertifiziert, später kam ein weiterer Kollege hinzu, bei einem Dritten läuft die Zertifizierung derzeit noch. Seit Mai 2020 wurden die ersten Rezum™-Therapien in unserem Haus durchgeführt. Mittlerweile sind es 30 Eingriffe im Jahr. Wir operieren im klinischen Setup unter Analo-Sedierung. Alternativ bieten wir das Verfahren jedoch auch unter kurzer Vollnarkose oder lediglich lokaler Betäubung der Harnröhre an. Dies kann individuell, je nach Patientenwunsch abgestimmt werden. Die ersten 20 nachuntersuchten Patienten zeigen eine deutliche Verbesserung der Miktions-situation, im Sinne eines verbesserten Uroflow bei insgesamt abnehmender Miktionsfrequenz. Wir sehen großen Nutzen speziell im Patienten-klientel mit milder bis modera-

ter Symptomatik bei Prostata-Volumina bis ca. 80 ml, wobei jedoch auch größere Drüsenvolumen kein striktes Ausschlusskriterium darstellen. Somit sehen wir auch die guten Studiendaten in unseren Erfahrungen bestätigt.

### *Fazit*

Die schonende Wasserdampf-Ab-lation des obstruierenden Prostata-gewebes beim BPS mit dem Rezum™-System bietet eine Reihe von Vorteilen:

- Der Eingriff ist minimal-invasiv und kann vom Urologen ambulant und ohne Vollnarkose durchgeführt werden.
- Der Eingriff ist äußerst neben-wirkungsarm, die Sexualfunktion (Erektion, antegrade Ejakulation) bleibt weitgehend erhalten, und im Gegensatz zu anderen Verfahren wird kein Fremdmaterial im Körper platziert.
- Der Therapieeffekt setzt innerhalb von Wochen ein und bleibt für viele Jahre bestehen.
- Patienten empfinden die lang-fristige Verringerung ihrer Harn-wegssymptomatik und den Erhalt ihrer Sexualfunktion als nachhaltige Besserung ihrer Lebensquali-tät. ◀

*Verfasser: Prof. Dr. Christian Schwentner, Ärztlicher Direktor, Klinik für Urologie, Diakonie-klinikum Stuttgart, Rosenbergstraße 38, 70176 Stuttgart, Tel: +49-711-991-2301  
Email: schwentner@diak-stuttgart.de*

### *Literatur*

- [1] Höfner K, Bach T, Berges R, et al. 2016. S2e-Leitlinie der Deutschen Urologen. Konservative und medikamentöse Therapie des benignen Prostatasyndroms. Urologe A 55(2): 184-194.
- [2] Berges RR, Pientka L. 1999. Management of the BPH syndrome in Germany: who is treated and how? Eur Urol 36(Suppl 3):21-27.
- [3] Speakman M, Kirby R, Doyle S, Ioannou C. 2015. Burden of male lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH) - focus on the UK. BJU Int 115(4):508-519.
- [4] Calais Da Silva F, Marquis P, Deschaseaux P, et al. 1997. Relative importance of sexuality and quality of life in patients with prostatic symptoms. Results of an international study. Eur Urol 31:272-280.
- [5] Wei JT, Calhoun E, Jacobsen SJ. 2005. Urologic Diseases in America project: be-

nign prostatic hyperplasia. J Urol 2005;173: 1256-61.

[6] Bortnick E, Brown C, Simma-Chiang V, Kaplan SA. 2020. Modern best practice in the management of benign prostatic hyperplasia in the elderly. Ther Adv Urol 12:1756287220929486. doi: 10.1177/1756287220929486.

[7] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2020. Rezum for treating lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. Medical technologies guidance, published 24 June 2020. URL: www.nice.org.uk/guidance/mtg49.

[8] McVary KT, Rogers T, Roehrborn CG. 2019. Rezum water vapor thermal therapy for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: 4-year results from randomized controlled study. Urology 126:171-179.

[9] McVary KT, Roehrborn C. 2020. Five year results of the prospective, randomized controlled trial of water vapor thermal therapy for treatment of lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. J Urol 2020;203(Suppl 4):e1021 (AUA Annual Meeting 2020, Abstract LBA01-06).

[10] McVary KT, Rogers T, Mahon J, Gupta NK. 2018. Is sexual function better preserved after water vapor thermal therapy or medical therapy for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia? J Sex Med 15(12):1728-1738.

**Anzeige**

## Verzicht auf antimikrobielle Prophylaxe bei transurethraler Resektion der Prostata sicher?

In einer kontrollierten, randomisierten Multicenterstudie sollte ermittelt werden, ob das Weglassen einer antimikrobiellen Prophylaxe (AMP) bei Patienten sicher ist, die sich einer transurethralen Resektion der Prostata (TURP) unterziehen, und die präoperativ ohne Pyurie waren und auch keinen Verweilkatheter hatten.

• Der Verzicht auf eine antimikrobielle Prophylaxe unter einer transurethralen Resektion der Prostata erweist sich bei Patienten als sicher, die präoperativ frei von Pyurie waren und keinen Verweilkatheter hatten.

**D**ie kontrollierte, randomisierte Studie wurde mit Patienten an fünf belgischen Krankenhäusern durchgeführt, die sich von September 2017 bis Dezember 2019 einer TURP unterzogen hatten. Ausschlusskriterien waren eine Pyurie (>100 weiße Blutzellen/ml) und ein präoperativer Verweilkatheter. Als postoperatives Fieber galt eine Körpertemperatur  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ .

### Randomisierung und Antibiotikabehandlung

An den fünf Zentren wurden insgesamt 474 für die Analyse geeignete Patienten rekrutiert und 211 (44,5%) von ihnen in die AMP-Gruppe randomisiert. Bei 140 Patienten

erfolgte die Behandlung mit Fluoroquinolon, bei 58 mit Cephazolin und bei 13 mit Amikacin. Die restlichen 263 (55,5%) Patienten blieben ohne AMP.

### Komplikationen mit Fieber

Von den Patienten ohne AMP bekamen 13/263 (4,9%) postoperativ Fieber. Bei den Patienten mit AMP waren es 9/211 (4,3%) ( $p=0,8$ ). Bei Weglassen der AMP errechnete sich das relative Risiko für Fieber nach der TURP zu 1,16.

In der AMP-Gruppe bekamen 12 Patienten während der Hospitalisierung und einer nach der Entlassung Fieber. Bei den Patienten ohne AMP waren es entsprechend 7 bzw. 2. Das postoperative Fieber

führte in beiden Gruppen bei je einem Patienten zur Sepsis.

### Multivariable logistische Regressionsanalyse

Eine multivariable Regression mit postoperativem Fieber und AMP und den Kovariaten Koagelretention und Operationsdauer (>52 Minuten) ergab, dass das Weglassen einer AMP zu keiner signifikanten Zunahme bei postoperativem Fieber, der Operationsdauer und von Koagelretention führt. Die adjustierte Risikodifferenz für das Weglassen einer AMP errechnete sich zu 0,016.

Red. ◀

Baten E, Van Der Aa F, Goethuys H, et al. 2021. Antimicrobial prophylaxis in transurethral resection of the prostate: Results of a randomized trial. J Urol 205:1748-1754.

## Steht die medikamentöse Therapie der benignen Prostatahyperplasie mit Herzinsuffizienz in Verbindung?

Ein erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienz mit  $\alpha$ -Blockern (ABs) in Hypertoniestudien und  $5\alpha$ -Reduktase-Inhibitoren (5ARIs) in Prostatastudien haben Bedenken über die Sicherheit einer langfristigen Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH) aufkommen lassen. Mit der vorliegenden Studie sollte geklärt werden, ob diese Medikamente bei der Routinemedikation in der Praxis für BPH-Patienten mit einem erhöhten Herzinsuffizienzrisiko in Verbindung stehen.

• Die retrospektive Analyse von Männern mit BPH ergab eine signifikante Zunahme neuer Herzinsuffizienz bei Exposition mit sowohl 5ARI- als auch Alphablocker-Therapie.

• Das höchste Risiko hatten Männer bei Exposition mit Alphablockern alleine oder in Kombination mit 5ARIs.

**F**ür diese bevölkerungsbasierte Studie wurde auf behördliche Datenbanken zurückgegriffen, die alle Männer über 66 mit einer BPH-Diagnose zwischen 2005 und 2015 enthielten. Unter Anwendung konkurrierender Risikomodelle wurden die Männer anhand der 5ARI-Exposition und/oder der AB-Exposition mit neu aufgetretener Herzinsuffizienz als einem primären Endpunkt kategorisiert. Zu den untersuchten mit Herzkrankheit im Zusammenhang stehenden unabhängigen Variablen

gehörten die Expositionsschwellen, die Formulierungen, das Alter und Komorbiditäten.

### Patientencharakteristika

Für die Studienkohorte waren 175.201 Männer mit einer BPH-Diagnose geeignet. In die Kontrollgruppe ohne Medikation kamen 69.988 Männer. Alleine mit 5ARIs waren 8.339 Männer behandelt worden. Alleine mit ABs waren es 55.383 und mit der Kombination 41.491. Das mediane Alter in der Kohorte betrug 73 Jahre (69–78). Die Baseline-Charakteristika

zwischen den Männern in jeder der vier Gruppen waren vergleichbar – einschließlich einer Reihe kardiovaskulärer Risikofaktoren. Die Kohorten (exponiert und nicht-exponiert) waren in den Anamnesen moderat mit Komorbiditäten wie Myokardinfarkt, Hypertonie, chronischer obstruktiver Lungenerkrankung und Diabetes belastet. Als Gesamtanzahl Tage, an denen eine AB-Monotherapie zur Anwendung kam, wurde auf 450 Einnahmetage (92–1.407) errechnet. Ähnliches resultierte bei den anderen Medikationsgruppen.

**Risiko medikationsabhängig** Männer denen nur ABs, die Kombinationstherapie oder nur 5ARIs verschrieben worden war, hatten im Vergleich zu den Männern ohne Medikation ein erhöhtes Herzinsuffizienzrisiko mit einem HR von 1,22, 1,16 bzw. 1,09. In einer multivariablen konkurrierenden Risikoanalyse, hatten Männer, die mit 5ARIs alleine behandelt worden waren, seltener Herzinsuffizienz als diejenigen, denen ABs, entweder als Monotherapie oder als Kombinationstherapie verschrieben worden war (HR, 1,10 bzw. 1,05). In dieser Analyse hatten Männer, die mit ABs

alleine behandelt worden waren, ein höheres Risiko für Herzinsuffizienz als diejenigen mit der Kombinationstherapie. Bei Männern, die mit nicht-selektiven ABs behandelt worden waren (5.631), bestand im Vergleich zu jenen, die einen selektiven AB erhalten hatten (43.490), ein erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienz (HR, 1,08,  $p=0,04$ ).

#### Einfluss der Expositionsdauer

Die Zeit mit AB-Behandlung hatte als kontinuierliche Variable keinen signifikanten Einfluss auf eine neue Diagnose von Herzinsuffizienz. Doch falls die Annahme ei-

ner linearen Beziehung nicht stimmte, und sich ein Schwellenwert der Medikamentenexposition auf das Ergebnis auswirken sollte, wurde die Anwendungsdauer auch auf der Grundlage von Terzilen analysiert (niedrigstes Terzil <420 Tage). Die Terzil-Analyse zeigte, dass eine längere Anwendungsdauer signifikant mit einem erhöhten Risiko für Herzinsuffizienz assoziiert war (bei AB-Monotherapie: HR=1,16). Red. ◀

Lusty A, D. Siemens R, Tohidi M, et al. 2021. Cardiac failure associated with medical therapy of benign prostatic hyperplasia: a population based study. J Urol 205:1430-1437.

• Mit nicht-selektiven Alphablockern war ein höheres Risiko für Herzinsuffizienz assoziiert als mit selektiven.

• Die Dauer der Exposition mit Alphablockern war mit der Höhe des Herzinsuffizienzrisikos assoziiert.

Anzeige

Live auf dem  
DGU-Kongress  
Stand D35

## Dornier NAUTILUS



 Dornier MedTech

### Neuer urologischer Röntgenarbeitsplatz mit beispielloser Flexibilität

Wie lässt sich die tägliche Routine in urologischen Abteilungen entscheidend verbessern? Jahrelang haben wir diese Frage in persönlichen Gesprächen mit Urologen immer wieder besprochen. Die gesammelten Erkenntnisse und Ideen haben wir nun in einem dreijährigen Entwicklungsprozess in Form gegossen.

Das Ergebnis ist der Dornier Nautilus, ein neuartiger urologischer Arbeitsplatz, der Urologen in Sachen Technik, Design und Handling eine völlig neue User-Experience bietet – und auch für das urologische Personal und die Patienten entscheidende Vorteile hat.

Der Nautilus ist eine speziell für die Urologie entwickelte Workstation, mit der alle urologischen Untersuchungen und Behandlungen durchführbar sind.



**360° Zugang** dank freistehendem OP-Tisch. Beispiellose Flexibilität durch die zusätzlich mögliche Parkposition des C-Bogens.



Hochauflösende Bildgebung aus **jedem diagnostisch wichtigen Winkel** dank flexiblem C-Bogen.



Gesamtes Spektrum an C-Bogen- und Liegenbewegungen. **Unabhängig oder synchronisiert.**

[www.dornier.com](http://www.dornier.com)

Dornier MedTech Europe GmbH, Argelsrieder Feld 7, 82234 Weßling

## Metastasierendes hormonsensitives Prostatakarzinom Erfolgversprechende Therapie mit Apalutamid plus ADT

Die Therapie mit Apalutamid (Erleada®) kombiniert mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) kann beim metastasierenden hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) nicht nur das Überleben, sondern auch die Zeit bis zur Entwicklung einer Kastrationsresistenz signifikant verlängern.

Dies zeigte die finale Analyse der 2021 publizierten TITAN-Studie und wurde auf den Jahreskongress der European Association of Urology 2021 nochmals bestätigt. Ergänzt wurden deren vorteilhafte Ergebnisse durch eine Subgruppenanalyse bei hoher und niedriger Metastasenlast.

Die Zugabe des oralen, selektiven Androgenrezeptors Apalutamid zu ADT reduzierte die Mortalität von Patienten mit mHSPC um 35 % vs. ADT plus Placebo und um 48 % nach Entblindung der Studie. Wobei die Verlängerung des Gesamtüberlebens unabhängig vom erkrankungsbedingten Risiko oder der Metastasenlast

der Patienten war, so Prof. Peter Hammer, Braunschweig. Auch gab es kaum Beeinträchtigungen unter einer Therapie mit Apalutamid: Die Patienten hatten wenig Schmerzen, 2,9% berichteten über Rash und 1,5% über Knochenbrüche. Mehr als 86 % der Patienten unter Apalutamid/ADT gaben in der Frage GPS des FACT-P-Fragebogens (The Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate) an, sich überhaupt nicht oder nur gering durch Nebenwirkungen beeinträchtigt zu fühlen. In der Kontrollgruppe unter Placebo/ADT lag der Anteil bei 85%. Bei den Prostata-Krebs bezogenen Symptomen Schmerz und Fatigue zeigten sich bis zum Progress von Schmerz Hinweise auf eine Überlegenheit von Verum vs. Kontrolle, was darauf hinweist, dass Apalutamid/ADT eine Verschlechterung hinauszögert; hinsichtlich Fatigue gab es keine Unterschiede.

Bei der EAU wurden auch die Daten der finalen Analyse von Patienten mit ho-

her (HV) bzw. niedriger (LV) Metastasenlast bei Studienbeginn gezeigt: HV-Patienten hatten entweder Viszeralmetastasen und 1 Knochenmetastase(n) oder 4 Knochenmetastasen, davon >1 außerhalb des Achsskeletts oder des Beckens. Die übrigen Teilnehmer (>1 Metastase(n)) zählten zur LV-Gruppe: Apalutamid/ADT war in beiden Subgruppen gegenüber Placebo/ADT überlegen, sowohl beim Gesamt- als auch beim radiologisch progressionsfreien Überleben.

Prof. Hubert Kübler, Würzburg, zieht das Fazit, dass Apalutamid eine einfache orale Therapie und Option bei mHSPC sei ohne Einschränkung für eine eventuell nachfolgende mCRPC. ◀

*Helga Vollmer, M. A., München*

*Quelle: Online-Fachpressekonferenz anl. ASCO & EAU 2021: „Updates zu ERLEADA® im mHSPC: Daten zur Wirksamkeit in Subgruppen und zur Lebensqualität“, Janssen-Cilag am 27. 7. 2021*

## Harnwegsinfektionen Nitroxolin forte wieder verfügbar

Das bewährte orale Harnwegstherapeutikum Nitroxolin forte mit dem Wirkstoff Nitroxolin ist ab sofort wieder in Deutschland erhältlich. Das Medikament mit der Dreifachwirkung bei akuten und chronischen Harnwegsinfektionen ist gut verträglich, stellt kein klinisch relevantes Risiko für die Entwicklung von Resistenzen dar und zeigt auch gegen häufige multiresistente Uropathogene hohe Aktivität.

Die Substanz ist zugelassen für die Therapie akuter und chronischer Infektionen der ableitenden Harnwege sowie für die Rezidiv-Prophylaxe. Die S3-Leitlinien zu Harnwegsinfektionen empfehlen Nitroxolin als eines von vier Antibiotika der ersten Wahl zur Behandlung der akuten unkomplizierten Zystitis. ◀

*Quelle: MiP Pharma*

## Vom Kinderwunsch zum Wunschkind Neu: Orthomol Natal pre

Wichtig für die Familienplanung ist eine ausreichende Mikronährstoff-Versorgung. Ein gesunder Lebensstil mit viel Bewegung, einer abwechslungsreichen und ausgewogenen Ernährung kann sich positiv auf die Fruchtbarkeit auswirken, eine gezielte Zufuhr von Mikronährstoffen kann jedoch die Chance auf eine Schwangerschaft erhöhen. Das neue Orthomol Natal pre versorgt Frauen und Männer mit in dieser Phase wichtigen Nährstoffen und kann somit die Familienplanung aktiv unterstützen.

Das Orthomol Natal kann während der Schwangerschaft und Stillzeit Mutter und das Baby mit wichtigen Mikronährstoffen versorgen. So können der Verlauf der Schwangerschaft, die gesunde Entwicklung des Kindes und das Wohlbefinden der Mutter positiv beeinflusst werden.

Beim unerfüllten Kinderwunsch liegt die Ursache in ca. 40% der Fälle bei der Frau,

bzw. in ca. 40% beim Mann. So hat beispielsweise auch die Spermienqualität Einfluss darauf, ob sich der Kinderwunsch erfüllt. Die für die Fruchtbarkeit entscheidenden Faktoren Spermienmotilität, Spermiedichte und Spermienform können u.a. auch durch den Lebensstil beeinflusst werden. Bei der Ernährung spielen die Mikronährstoffe L-Carnitin, Coenzym Q10, Zink sowie Vitamin C und E oder auch Selen eine Rolle. Zink etwa trägt zur Unterstützung der normalen Fruchtbarkeit und Selen zur normalen Spermabildung bei.

Das neue Orthomol Natal pre ist als Monatspackung für 19,99€, bzw. als 90er Vorratspackung für 54,99€ (AVP) in den Apotheken erhältlich. Zur Einführung können Regal-Displays, Aktionsposter sowie Produktproben und Verbraucherbrochüren beim Orthomol-Außendienst angefordert werden. ◀

*Quelle: Orthomol GmbH*

## Vorhersage schwerer COVID-19-Verläufe anhand von Blut- und Urinwerten

Die Ergebnisse einer deutschen Studie belegen den Nutzen eines diagnostischen Algorithmus, d.h. einer bestimmten, kombinierten Urin- und Blutanalyse, bei der stationären Aufnahme von COVID-19-Patienten [1]. Anhand dieser Laborparameter können Risikopatienten frühzeitig identifiziert und der Verlauf einer COVID-19-Erkrankung besser eingeschätzt werden.

SARS-CoV-2 kann Nierengewebe spezifisch befallen und eine Nierenbeteiligung bei COVID-19 ist mit einem signifikant schweren Erkrankungsverlauf und einer zehnfach erhöhten Sterblichkeit assoziiert (11,2% vs. 1,25% ohne Nierenbeteiligung). Die Leitlinien empfehlen inzwischen eine Urinuntersuchung bei der stationären Aufnahme.

In einer Pilotstudie wurde die Hypothese aufgestellt, dass Hochrisikopatienten für schwere COVID-19-Verläufe an bestimmten Urinwerten erkannt werden können. In der aktuell publizierten Arbeit wurde diese Hypothese erhärtet und ein diagnostischer Algorithmus bestätigt, der anhand dieser Urin-

werte – kombiniert mit einer Blutuntersuchung – bereits bei der stationären Aufnahme vorhersagt, ob eine Intensivtherapie notwendig werden könne.

Das Risiko eines schweren COVID-19-Verlaufs wurde abhängig von den Urin- und Blutbefunden in drei Kategorien klassifiziert (niedrig, mittel oder hoch): (1) normale Urin- und Blutbefunde, (2) auffällige Urinanalyse mit normalen Blutwerten oder (3) auffälliger Urin sowie pathologisches Serumalbumin <2 g/dl und/oder AT III <70%. Ein auffälliger Urinbefund war definiert als Anurie oder mindestens zwei pathologische Urinwerte (Osmolarität bzw. spezifisches Gewicht, Leukozyturie, Hämaturie, Albuminurie/Proteinurie).

Am Tag der stationären Einweisung erfolgte eine Urinanalyse sowie die Messung der Serumalbuminkonzentration und der Antithrombin-III-Aktivität. Von 223 gescreenten Patienten wurden 145 in die Studie eingeschlossen. Von ihnen hatten 43 bei der stationären Aufnahme ein niedriges, 84 ein mittleres und 18 ein hohes Risiko für einen schweren Verlauf.

Eine auffällige Urinanalyse war signifikant mit einem höheren Risiko für eine Intensivbehandlung oder Tod assoziiert (63,7% vs. 27,9%; HR 2,6;  $p=0,002$ ); in der Hochrisikogruppe sogar zu 100%. Patienten mit pathologischem Urinstatus mussten häufiger mechanisch beatmet werden (44% vs. 14%), benötigten häufiger eine vollständige Lungenersatztherapie (extrakorporale Membranoxygenierung/ECMO: 10,8% vs. 2,3%) oder eine Nierenersatztherapie (30,7% vs. 11,6%).

Die Studiendaten bestätigen prinzipiell den Stellenwert von Nierenparametern als Seismograph für den COVID-19-Verlauf. Kliniken können potentielle Risikopatienten früher identifizieren und damit den Bedarf intensivtherapeutischer Ressourcen etwas besser planen. ◀

[1] Gross O, Moerer O, Rauen T et al. 2021. Validation of a Prospective Urinalysis-Based Prediction Model for ICU Resources and Outcome of COVID-19 Disease: A Multicenter Cohort Study. *J. Clin. Med.* 10 (14), 3049; <https://doi.org/10.3390/jcm10143049>

Quelle: Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

### urologen.info

19. Jahrgang 2021

[www.andrologen.info](http://www.andrologen.info)

[www.urologen-infoportal.de](http://www.urologen-infoportal.de)

#### Herausgeber:

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

#### Redaktion:

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

#### Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

#### Ständige Mitarbeiter:

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

#### Verlag:

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

#### IT-Technik:

D. Machein  
[www.securait.de](http://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  
PD Dr. med. Jörn H. Witt  
Prof. Dr. med. Vahudin Zugor  
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Druckauflage: 4 600



#### Lektorat:

Martin Werner

#### Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten vom 01.01.2021

#### 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](mailto:abo@pro-anima.de)

#### Hinweis

Angaben zu Dosierungen, Anwendungshinweisen, Applikationsformen sind vom jeweiligen Anwender auf die Richtigkeit zu prüfen.

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

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

ISSN: 2196-4874

Anzeige