

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Immuncheckpoint-Therapien

Erforschung prädiktiver Biomarker ebnet den Weg zur Präzisionsmedizin

PD-L1-Expression prädiktiv für das Ansprechen auf Anti-PD-1 / PD-L1-Immuntherapie?

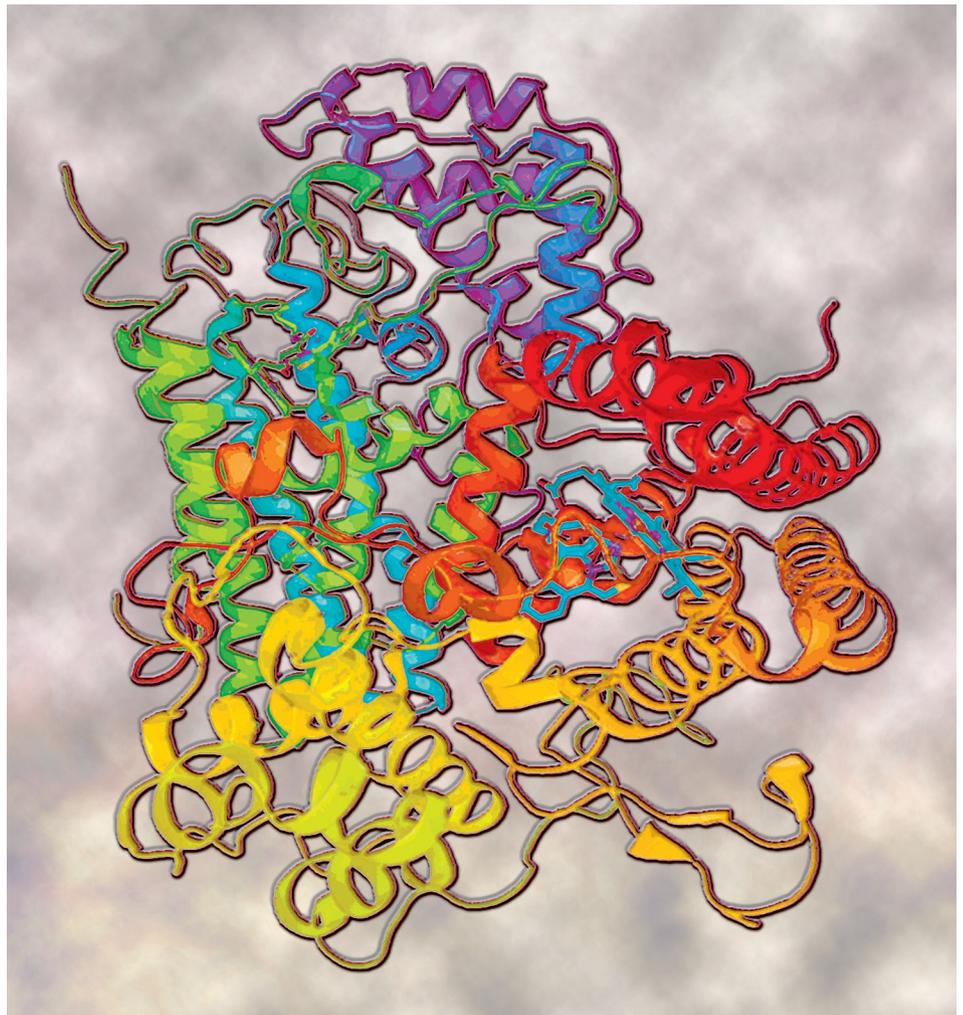
Konsens über die molekulare Klassifikation von muskelinvasivem Blasenkrebs

Immuncheckpoint-Blockade auch bei PCa-Patienten?

Urologie

Komplexe laparoskopische roboterassistierte Ureterhernien-Operation bei Beckenniere

Medizinrecht: Arzthaftung und Leitlinien



URO-ONKOLOGIE

- 160-177 **Immuncheckpoint-Therapien**
 Erforschung prädiktiver Biomarker ebnet den Weg zur Präzisionsmedizin
 PD-L1-Expression prädiktiv für das Ansprechen auf Anti-PD-1 / PD-L1-Immuntherapie?
 Prognostische und prädiktive Rolle tumorinfiltrierender CD8+ Lymphozyten
 Fehlpaarungsreparaturdefekte, Schadensantwort-Genmutationen und Mikro-satelliteninstabilität
 IDO1 begünstigt Immuntoleranz im Tumor und seiner Mikroumgebung
 Wann ist Immuncheckpoint-Blockade auch bei PCa-Patienten eine geeignete Wahl?
 Konsens über die molekulare Klassifikation von uskelinvasivem Blasenkrebs

UROLOGIE

- 178-183 Komplexe laparoskopische roboterassistierte Ureterhernienoperation bei Beckeniere
 OAB: Transkutane tibiale-Nervenstimulation (TTNS) versus parasakrale Stimulation
 Pränatales High-Low-Impact-Training plus Beckenbodenmuskulatur-Training senkt die Belastung der postnatalen Inkontinenz
 Transurethrale Vaporesektion der Prostata: Thulium Laser versus transurethrale Resektion der Prostata bei LUTS oder Harnverhaltung
 BPH: Thermische Wasserdampf-Therapie bei Symptomen des unteren Harntraktes

MEDIZINRECHT

- 184-185 **Arzthaftung und Leitlinien – Update 2020**

Berichte / Pharmainformationen / Meldungen

- 186-191 **72. DGU-Kongress 2020**
 Alexander-von-Lichtenberg-Preis 2020:
 "Zukunftswerkstatt" ambulante Urologie
 Fortgeschrittenes RCC: Medianes OS von 4 Jahren bei intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil
 Personalisierte Medizin in der Therapie des Prostatakarzinoms
 Olaparib verlängert das Gesamtüberleben
 Krebs im Alter: Standardisierte Tests
 nmCRPC: Darolutamid reduziert das Sterberisiko
 Fortgeschrittene Prostatakarzinome: Prioritäten setzen!
 Minimal-invasive Lasertherapien in der Urologie
 Buchbesprechung: Blase gut - Alles gut
 Impressum

Immunecheckpoint-Therapien

Mit der Erforschung prädiktiver Biomarker ebnet sich der Weg zur Präzisionsmedizin

Dem Immunsystem fallen bei der Bekämpfung neoplastischer Läsionen integrierte Hemmschuhe in den Arm. Als Bremsen fungieren dabei eine Reihe von Checkpoints, deren Kontrollfunktion eigentlich der Vermeidung potenzieller Autoimmunreaktionen dienen soll, die vom Tumor aber auch als ein Mechanismus zur Immunevasion genutzt wird. Das Wirkprinzip der Immuntherapie, dem Immunsystem durch Lösen der Bremswirkung wieder auf die Sprünge zu verhelfen, mag eher trivial und scheinbar problemlos erscheinen. Doch auch wenn in praxi tatsächlich bei etlichen Krebserkrankungen lange anhaltende, zuvor kaum für möglich erachtete Therapieerfolge erzielt werden, bleibt als Wermutstropfen ein hoher Anteil Patienten, bei dem der vermeintliche Benefit nicht eintritt und sich allenfalls das Nebenwirkungsprofil bemerkbar macht. Das erscheint indes plausibel, da die zu behandelnden Tumore alle bereits aus dem Immunediting-Prozess als eliminierungsresistent hervorgegangen sind.

Die Tumormutationslast (TML) ist ein vereinfachtes Surrogat der komplexen Beziehung zwischen Tumorzellen und dem Immunsystem.

Die quantitative Variable ist mit den verfügbaren Sequenzierungsmethoden relativ einfach bestimmbar.

Bei zahlreichen Tumorarten ist die TML ein erfolgversprechender prädiktiver Biomarker für ein Ansprechen auf Immunecheckpoint-Blockade.

Andererseits kann die TML zwischen den Tumorarten beträchtlich variieren.

Für Patienten mit einem Urothelkarzinom (UC) oder Nierenzellkarzinom (NZK) im fortgeschrittenen/metastasierten Stadium hat die Krebsimmuntherapie vielversprechende Perspektiven bei zumeist akzeptablem Toxizitätsprofil eröffnet. Um dieses Instrumentarium im Sinne einer Präzisionsmedizin gezielter einsetzen zu können, bedarf es zunächst verlässlicher prädiktiver Biomarker. Als potenzielle Kandidaten werden insbesondere Faktoren intensiv erforscht, die den Verlauf und das Ergebnis von urologischen Krebserkrankungen stark beeinflussen können. Solche Indikatoren verändern unter Umständen ihre prädiktiven Eigenschaften bei Anwendung der neuen Immuntherapien. Bis dato gibt es allerdings weder für Urothelkarzinome [1] noch für Nierenzellkarzinome [2] molekulare Biomarker mit erwiesenem klinischem Nutzen.

Primär ließe sich mit spezifischen Biomarkern einem Großteil der gegenwärtig behandelten Patienten unnötige immunbezogene Toxizität ersparen. Als Fernziel muss die Unterdrückung der Immunevasion durch therapeutische Maßnahmen auf personalisierter Ebene ins Auge gefasst werden.

Prädiktive Rolle der Tumormutationslast

Rationale der Tumormutationslast als Biomarker: Die Tumormutationslast (TML), in der sich der Umfang an somatischen Mutationen quantitativ widerspiegelt, wurde bereits vielfach mittels Next Generation Sequencing (NGS)-Technologien auf seine

Anwendbarkeit als alternativer oder komplementärer Biomarker zur Prädiktion des Ansprechens auf Immunecheckpoint-Blockade untersucht. Dem liegt die Vorstellung zugrunde, dass aus einer höheren TML eine vermehrte Anzahl Neoantigene hervorgeht. Das sollte die Wahrscheinlichkeit der Fremderkennung durch T-Zellen verbessern und sich in günstigeren klinischen Ergebnissen niederschlagen. Tatsächlich wurde eine enge Assoziation zwischen der TML und den Neoepitopen mit den Ergebnissen einer Therapie mit Immunecheckpoint-Blockade bei zahlreichen Tumorarten nachgewiesen [3]. Allerdings wird Tumormutationslast in erster Linie als prognostischer Marker mit eingeschränkter prädiktiver Aussagekraft bewertet [4].

TML als prädiktiver Biomarker: Die Leistungsfähigkeit der TML als prädiktiver Biomarker wurde in einer großen Anzahl klinischer Studien und retrospektiver Analysen unter Anwendung von sowohl Tumor- als auch blutbasierten Sequenzierungsverfahren bewertet. Bei etlichen Krebsarten wurde eine Korrelation zwischen hoher TML und einer erhöhten Ansprechrate auf die Therapie mit Immunecheckpoint-Blockade registriert [3]. Überprüft wurde das mit einer Metaanalyse der Daten von 26 Studien aus den Jahren 2014 bis 2019 (mehr als 5.000 Patienten mit einer Reihe verschiedener fortgeschrittener Krebsarten). Dabei lag der Schwerpunkt auf einem Zusammenhang zwischen TML und den langfristigen Ergebnissen einer Therapie mit Immunecheckpoint-Blockade hinsichtlich Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreiem Überleben (PFS). Die gepoolte Analyse ergab für Patienten mit hoher TML ein gegenüber Patienten mit niedriger TML um 47% reduziertes Mortalitätsrisiko.

ko und ein um 48% verringertes Progressionsrisiko. Bei nicht mit Immuncheckpoint-Inhibitoren behandelten Patienten bestanden keine entsprechenden TML-abhängigen Unterschiede [5].

Zulassung von Pembrolizumab für jedweden soliden Tumor mit hoher TML: Die im Kreis der Tumorentitäten verbreitete Rolle einer hohen TML als Indikator für das Ansprechen auf eine Immuntherapie hat dazu geführt, dass dem Anti-PD1-Antikörper Pembrolizumab von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) die beschleunigte Zulassung für die Behandlung adulter und pädiatrischer Patienten gewährt wurde, bei denen ein nicht resezierbarer oder metastasierter solider Tumor mit hoher TML (≥ 10 Mutationen pro Megabase [Mut/Mb]) nach vorausgegangener Behandlung progredient geworden ist und keine zufriedenstellende alternative Behandlungsoption besteht. Als Grundlage für diese Entscheidung dienten die Ergebnisse einer Phase-II-Studie (KEYNOTE-158) mit Krebspatienten, deren fortgeschrittener nicht-kolorektaler Tumor eine hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) und eine defiziente DNA-Mismatch-Reparatur (dMMR) aufwies [6].

Prädiktive Rolle der TML bei Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom: Blasenkrebs gehört nach dem Melanom und dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom zu den Tumorarten mit einer relativ hohen Mutationslast. Als mediane TML wurden 8,1 Mut/Mb ermittelt und ca. 14% der Tumore kommen auf >20 Mut/Mb [7].

In einer exploratorischen Analyse der IMvigor210-Studie mit Atezolizumab bei mUC-Patienten war eine hohe MTL deutlich mit dem Gesamtüberleben assoziiert: Patienten mit der höchsten Mutationslast (Quartil 4) hatten eine signifikant längere Überlebenswahrscheinlichkeit als diejenigen in den Quartilen 1 bis 3 (Abb.1) [8].

Auf dem virtuellen ASCO-Jahreskongress 2020 wurden Daten von mUC-Patienten vorgestellt, die die Beziehung zwischen einer erhöhten TML und dem klinischen Benefit einer Immuncheckpoint-Blockade so nicht bestätigen: Bei den Respondern wurde eine mediane TML von 7,74 Mut/Mb und bei den Non-Respondern eine mediane TML von 7,57 Mut/Mb ermittelt ($p=0,36$) [9].

Prädiktive Rolle der TML bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom: Auf der Suche nach tumorintrinsic Charakteristika, anhand derer sich das Ansprechen auf Immuntherapien möglichst zuverlässig vorhersagen lässt, wurde der TML auch beim Nierenzellkarzinom verstärkt

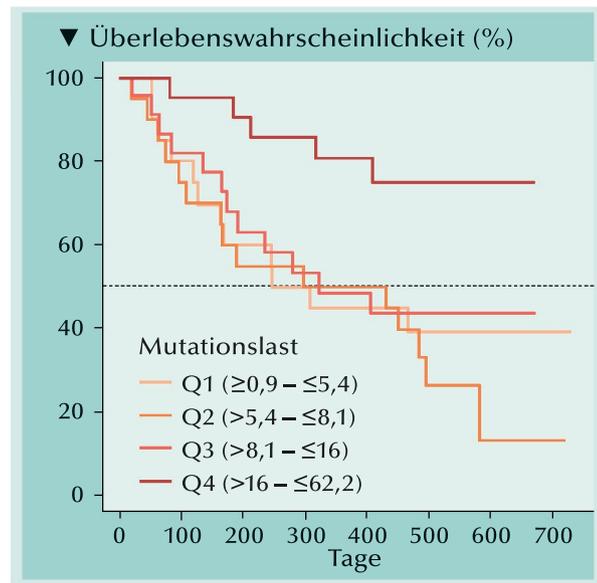


Abb. 1: Kaplan-Meier-Schätzung des Gesamtüberlebens der mUC-Patienten unter einer Behandlung mit Atezolizumab in der IMvigor210-Studienkohorte; nach Mutationslast (pro Megabase) gruppiert in Quartilen [8].

Aufmerksamkeit zuteil. Bei einer Analyse von Daten der Studie CheckMate-025 (Nivolumab versus Everolimus bei fortgeschrittenem NZK) wurde keine Korrelation zwischen der TML und der MSKCC Risikoklassifizierung nachgewiesen [10].

In einer immungenomischen Analyse von 336 TCGA-Patienten mit klarzelligem NZK war eine höhere TML mit ungünstigen Überlebensergebnis-

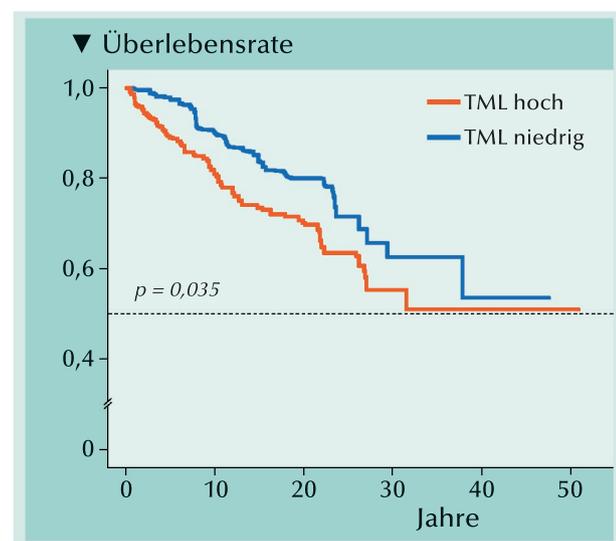


Abb. 2: Überlebensraten von Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom in Abhängigkeit von der Tumormutationslast (TML) nach The Cancer Genome Atlas (TCGA)-Daten. Bei anderen Krebsarten besteht überwiegend die konträre Beziehung [11].

sen korreliert. Darüber hinaus wurde beim klarzelligen NZK auf einen inhibierenden Effekt der TML auf die Immuninfiltration geschlossen [11].

Zum ASCO 2020 präsentierte Daten von mNZK-Patienten mit Immuncheckpoint-Blockade, beliefen sich bei den Respondern auf eine mediane TML von 1,75 Mut/Mb und bei den Non-Respondern auf eine mediane TML von 5,79 Mut/Mb ($p=0,02$) [9].

TML und Immunsignaturen beim NZK: Die TML kann in enger Beziehung zur Tumormikroumgebung stehen [11]. Auf Grundlage der Expressionsspiegel von immunbezogenen Genen und Gensätzen, wurden 22 Immunfraktionen zwischen Gruppen mit hoher und niedriger TML verglichen. Merkwürdigerweise standen höhere Mutationsraten beim NZK mit einem immunologisch kalten (nicht mit T-Zellen infiltriert) Phänotyp im Zusammenhang. Die Infiltrationsspiegel von CD8⁺ T-Zellen, CD4⁺ ruhenden Gedächtnis-T-Zellen, M1- und M2-Makrophagen, wie auch ruhenden dendritischen Zellen waren in der Hoch-TML-Gruppe niedriger als in der Niedrig-TML-Gruppe [11]. ◀

[1] Gopalakrishnan D, Koshkin VS, Ornstein MC, et al. 2018. Immune checkpoint inhibitors in urothelial cancer: recent updates and future outlook. *Ther Clin Risk Manag* 14:1019-1040.

[2] Raimondi A, Sepe P, Zattarin E, et al. 2020. Predictive biomarkers of response to immunotherapy in metastatic renal cell cancer. *Front Oncol* 10:1644.

[3] Cao D, Xu H, Xu X, et al. 2019. High tumor mutation burden predicts better efficacy of immunotherapy: a pooled analysis of 103078 cancer patients. *Oncoimmunology* 8:e1629258.

[4] Song D, Powles T, Shi L, et al. 2019. Bladder cancer, a unique model to understand cancer immunity and develop immunotherapy approaches. *J Pathol* 249:151-165.

[5] Kim JY, Kronbichler A, Eisenhut M, et al. 2019. Tumor mutational burden and efficacy of immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Cancers* 11:1798.

[6] Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. 2020. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 38:1-10.

[7] Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, et al. 2017. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med* 9:34.

[8] Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. 2017. Atezolizumab as first-line therapy in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 389(10064): 67-76.

[9] Kao C, Powers E, Datto MB, et al. 2020. Tumor mutational burden (TMB) as a predictive biomarker of immune checkpoint blockade (ICB) in metastatic solid tumors. *J Clin Oncol* 38(5_ suppl):80-80.

[10] Samstein RM, Lee C-H, Shoushtari AN, et al. 2019. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet* 51:202-206.

[11] Zhang C, Li Z, Qi F, et al. 2019. Exploration of the relationships between tumor mutation burden with immune infiltrates in clear cell renal cell carcinoma. *Ann Transl Med* 7:648.

Anzeige

PD-L1-Expression prädiktiv für das Ansprechen auf Anti-PD-1 / PD-L1-Immuntherapie?

PD-L1-Expression bewirkt Immuntoleranz im Tumor und seiner Mikroumgebung

Nach ihrer antigenspezifischen Aktivierung in drainierenden Lymphknoten durchlaufen T-Zellen eine Phase der klonalen Expansion, während der zugleich die PD1-Expression hochreguliert wird. Auf den so entstehenden dysfunktionalen T-Zellen bleibt die PD1-Dichte auch auf den tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TILs) hoch [1]. Die zytotoxische Aktivität der T-Zellen in der Tumormikroumgebung (TME) wird dann durch die Signalübertragung auf der PD-1/PD-L1-Achse reguliert. Sie ist bei konstitutiver PD-L1-Expression maßgebend für die inhärente Resistenz von Tumoren gegenüber zytotoxischen T-Zellen.

Rolle der PD-L1-Expression bei der Tumorphgnose: Bei zahlreichen Krebsarten – auch dem Nierenzellkarzinom (NZK) und dem Urothelkarzinom (UC) der Blase – war die Expression von PD-L1 auf Tumorzellen und tumorinfiltrierenden Immunzellen vor der Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren in klinischen Studien mit einer ungünstigen Prognose assoziiert worden [2, 3]. Beispielsweise hatten NZK-Patienten mit PD-L1-Expression bei Sunitinib-Behandlung eine verkürzte Progressionsfreiheit und eine verminderte Überlebenschance [4]. Andererseits lieferte die Assoziation von PD-L1-Expression und klinischer Negativbeeinflussung die Rationale für Untersuchungen mit Anti-PD-(L)1-

Antikörpern [4]. Aus einer ersten klinischen Proof-of-Concept-Studie lagen dann bereits im Jahr 2010 Phase-I-Nachweise der Antitumor-Aktivität eines PD1-Inhibitors bei Patienten mit behandlungsresistenten soliden Tumoren wie dem NZK vor [5].

Sowohl bei den Tumoren mit PD-L1-Expression als auch bei den Tumoren ohne PD-L1-Expression reicht das Prognosespektrum von ungünstig bis zur Erwartung eines deutlichen klinischen Benefits. Anhand von PD-L1⁺ und PD-L1-Knockout-Tumormodellen wurde der tumorimmunologische Nachweis erbracht, dass der Grad des T-Zell-Ansprechens auf Neoantigene und die PD-L1-Expression auf dem Tumor für einen positiven bzw. negativen Krebsimmunitätszyklus bestimmend sind [6].

Prädiktive Rolle von PD-L1 bei UC-Behandlung mit Immuncheckpoint-Blockade: Die PD-L1-Expression auf Tumoren hat sich bei Therapien mit Immuncheckpoint-Blockade zumeist als günstiger prädiktiver Faktor herausgestellt. In einer Metaanalyse aus acht Studien mit 1.530 Patienten war die objektive Ansprechrate auf die Behandlung eines mUC der Blase mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei PD-L1-Positivität des Tumors signifikant höher als bei Patienten mit einem PD-L1-negativen Tumor. Dagegen war der PD-L1-Status in einer gepoolten Patientenpopulation (n=829) bezüglich des Gesamtüberlebens ohne prädiktive Aussagekraft [7].

Blasenkrebs mit plattenepithelialer Histologie: Für plattenepithelial differenzierte Blasen-tumore wurde anhand von Mikroarray-Analysen eine den UC vergleichbare ausgeprägte PD-L1-Expression ermittelt. Darauf basierend sowie aufgrund ermutigender Ergebnisse bei einem Index-Patienten, dessen Lungenmetastasen auf die Behandlung mit Nivolumab komplett angesprochen hatten, wird die Behandlung sowohl gemischter als auch reiner Plattenepithelkarzinome der Harnblase mit Immuncheckpoint-Inhibitoren für angemessen erachtet [8].

Diskrepanz der PD-L1-Expression bei UC-Patienten in primären und metastatischen Läsionen: Bei Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom stimmt eine hohe PD-L1-Expression im Immunzell-Kompartiment zwischen Primärtumor und metastatischen Läsionen vielfach nicht über-

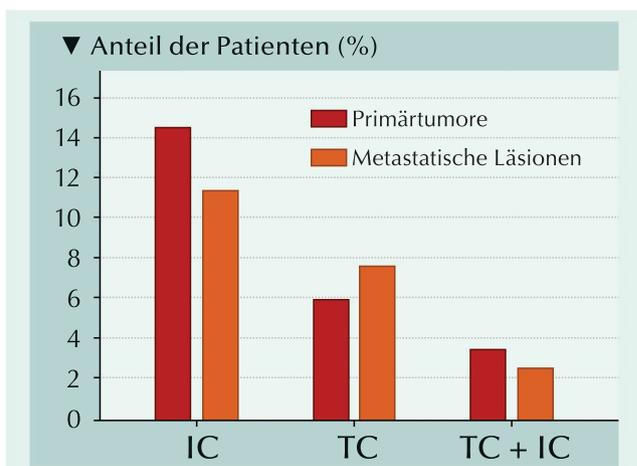


Abb.: Höhe der PD-L1-Expression im Immunzell (IC)- und Tumorzell (TC)-Kompartiment, sowie der Koexpression in beiden zellulären Kompartimenten (TC+IC) des Primärtumors und in metastatischen Läsionen [9].

ein. Anhand von archivierten zusammengehörenden Proben der Primärtumoren und metastatischen Läsionen von UC-Patienten wurde bei 14,5% bzw. 11,5% der Patienten eine hohe ($\geq 5\%$) PD-L1-Expression der Tumorzellen registriert. Für die PD-L1-Expression in Tumorzellen waren es entsprechend 6% bzw. 7,7% der Patienten. Hohe PD-L1-Expression sowohl im Immunzell- als auch im Tumorzell-Kompartiment wurde nur in 3,6% der Primärtumore und in 2,6% der metastatischen Läsionen nachgewiesen (Abb.). Sollte die Entscheidung zu einer Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren am PD-L1-Expressionsstatus ausrichten, empfiehlt sich daher die Berücksichtigung einer zeitnahen Metastasenbiopsie [9].

Prädiktiver Wert der PD-L1-Expression bei Patienten mit metastasiertem NZK: In einer Metaanalyse erwies sich die PD-L1-Expression als kein treffsicherer Biomarker, um Patienten mit klarzelligem NZK für eine Therapie mit Immuncheckpoint-Blockade auszuwählen. Sowohl PD-L1-positive als auch PD-L1-negative Patienten profitierten von der Immuntherapie [10]. Dennoch könnte sich PD-L1 in klinischen Studien zur Untersuchung des progressionsfreien Überlebens eignen. Sein Nutzen für Gesamtüberleben scheint weniger ausgeprägt zu sein. Diskrepante Studienergebnisse könnten durch unterschiedliche Methoden zur Bestimmung der PD-L1-Positivität beeinflusst sein [11].

Ergebniseinfluss von PD-L1-Positivität bei NZK-Patienten in Phase-III-Vergleichsstudien: Beim Vergleich der Effektivität von Nivolumab versus Everolimus in der Studie CheckMate 025 ergab eine Subgruppenanalyse für PD-L1 positive Patienten ($\geq 1\%$ PD-L1-Expression) ein medianes Gesamtüberleben von 21,8 Monaten gegenüber 27,4 Monaten bei den PD-L1-negativen Patienten ($< 1\%$ PD-L1-Expression) [12]. Auffallenderweise war die immunhistochemisch bestimmte PD-L1-Expression zwar mit einer ungünstigeren Überlebenserwartung assoziiert, diese erlaubte jedoch keine prädiktive Aussage über die Effektivität von Nivolumab [13].

In der Vergleichsstudie Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sunitinib mit therapienaiven mNZK-Patienten wurden das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben für die Intention-to-Treat-Population und die PD-L1-positive Subgruppe ($\geq 1\%$ der tumorinfiltrierenden Immunzellen exprimieren PD-L1) gesondert ausgewertet. Es wurde kein Einfluss der PD-L1-Expression auf die Überlebensparameter registriert [14].

PD-L1-Detektion assayunabhängig? Die Verwendung unterschiedlicher PD-L1-Assays wurde verschiedentlich zur Interpretation diskrepanter Studienergebnisse herangezogen. Diesbezüglich wurden die vier heute klinisch bedeutsamen Assays (VENTANA SP142, VENTANA SP263, DAKO 22C3 und DAKO 28-8) in einer Multicenterstudie verglichen. Die Untersuchung ergab bezüglich der Einstufung des Prozentanteils an PD-L1-markierten Immunzellen pro Tumorfläche eine analytische Übereinstimmung. Bei drei Assays gilt das auch für PD-L1-markierte Tumorzellen. Fünf geschulte verblindete Auswerter stimmten in ihrer Bewertung der PD-L1-Positivität sowohl bei den tumorinfiltrierten Immunzellen als auch bei den Tumorzellen in hohem Maße überein [15]. ◀

[1] Ahmadzadeh M, Johnson LA, Heemsker B, et al. 2009. Tumor antigen-specific CD8 T cells infiltrating the tumor express high levels of PD-1 and are functionally impaired. *Blood* 114: 1537-1544.

[2] Nakanishi J, Wada Y, Matsumoto K, et al. 2007. Overexpression of B7-H1 (PD-L1) significantly associates with tumor grade and postoperative prognosis in human urothelial cancers. *Cancer Immunol Immunother* 56:1173-1182.

[3] Carlsson J, Sundqvist P, Kosuta V, et al. 2020. PD-L1 expression is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 28:213-220.

[4] Iglesias C, Cereceda García RI, Rodríguez Arias L, et al. 2019. Prognostic role of PD-L1 expression in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) treated with sunitinib. *J Clin Oncol* 37(7_suppl):603-603.

[5] Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al. 2010. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* 28:3167-3175.

[6] Okada M, Shimizu K, Iyoda T, et al. 2020. PD-L1 expression affects neoantigen presentation. *iScience* 23, 101238.

[7] Ghate K, Amir E, Kuksis M, et al. 2019. PD-L1 expression and clinical outcomes in patients with advanced urothelial carcinoma treated with checkpoint inhibitors: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 76:51-56.

[8] Morsch R, Rose M, Maurer A, et al. 2020. Therapeutic implications of PD-L1 expression in bladder cancer with squamous differentiation. *BMC Cancer* 20:230.

[9] Burgess EF, Livasy C, Hartman A, et al. 2019. Discordance of high PD-L1 expression in primary and metastatic urothelial carcinoma lesions. *Urol Oncol* 37:299.e19-299.e25.

[10] Gopalakrishnan D, Koshkin VS, Ornstein MC, et al. 2018. Immune checkpoint inhibitors in urothelial cancer: recent updates and future outlook. *Ther Clin Risk Manag* 14:1019-1040.

[11] Carretero-González A, Lora D, Sobrino IM, et al. 2020. The value of PD-L1 expression as predictive biomarker in metastatic renal cell carcinoma patients: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Cancers* 12: 1945.

[12] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. for the CheckMate 025 Investigators. 2015. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 373:1803-1813.

[13] Deleuze A, Saout J, Dugay F, et al. 2020. Immunotherapy in renal cell carcinoma: The future is now. *Int J Mol Sci* 21: 2532.

[14] Rini BI, Powles T, Atkins MB, et al. 2019. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 393:2404-2415.

[15] Schwamborn K, Ammann JU, Knüchel R, et al. 2019. Multi-centric analytical comparability study of programmed death-ligand 1 expression on tumor-infiltrating immune cells and tumor cells in urothelial bladder cancer using four clinically developed immunohistochemistry assays. *Virchows Arch* 475:599-608.

Prognostische und prädiktive Rolle tumorinfiltrierender CD8⁺ Lymphozyten

In allen Stadien der Krebsentwicklung ist das Immunsystem in ein Netz komplexer dynamischer Interaktionen mit den Tumorzellen einbezogen [1]. Aus der Immunkontextur der Tumormikroumgebung (TME) lassen sich vielfach prognostische Anhaltspunkte ablesen. Dabei sind CD8⁺ T-Zellen (tumorinfiltrierende Lymphozyten, TILs), M1-Makrophagen, tertiäre lymphoide Strukturen, Typ-1-T-Helferzellen, follikuläre T-Helferzellen, B-Zellen, natürliche Killer (NK)-Zellen und dendritische Zellen (DCs) bei der überwiegenden Mehrheit analysierter Tumorarten mit einer vorwiegend vorteilhaften Prognose assoziiert. Dagegen lassen regulatorische T-Zellen (Tregs), M2-Makrophagen, TH17-Zellen, Typ-2-T-Helferzellen und myeloische Suppressorzellen (MDSCs) eher auf eine ungünstige Prognose schließen [2].

In einer systematischen Analyse der Literaturdaten mit 18.700 Patienten über 17 solide Krebsarten hatten die zytotoxischen CD8⁺ T-Zellen unter den tumorinfiltrierenden Immunzell-Subtypen den sich am günstigsten auf die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten auswirkenden Einfluss [2]. Bemerkenswerte Ausnahmen waren das klarzellige Nierenzellkarzinom (NZK) [3] und Prostatakrebs [4]: Bei einer hohen Dichte der infiltrierten CD8⁺ T-Zellen sind das progressionsfreie und das Gesamtüberleben verkürzt.

CD8⁺ TILs als Prädiktoren bei organ- und nicht-organbegrenztem Blasenkrebs: Für Blasenkrebs-Patienten mit organbegrenztem und nicht-organbegrenztem Tumor wurden krass unterschiedliche prognostische Bedeutungen der Besiedlung mit CD8⁺ T-Zellen berichtet. In organbegrenzten Urothelkarzinomen (UC) der Harnblase stand das Vorliegen der CD8⁺ T-Zellen mit verkürzter Überlebenswahrscheinlichkeit in Verbindung, während sie in den nicht-organbegrenzten Urothelkarzinomen deutlich überlebensverlängernde Wirkung erzielten (Abb. 1) [5].

CD8⁺ T-Zellen im UC der Blase mit prognostischer/prädiktiver Relevanz: Für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte Urothelkarzinom (mUC) ist die Cisplatin-basierte Chemotherapie der empfohlene Behandlungsstandard, von dem bei nicht für eine platinbasierte Erstlinien-Chemotherapie geeigneten Patienten auf Pembrolizumab oder Atezolizumab ausgewichen werden kann. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich bei Blasenkrebs-Patienten das Ansprechverhalten auf Immuncheckpoint-Inhibitoren erheblich von dem auf eine Chemotherapie unterscheidet [6]. Dabei sind außer einer hohen Infiltration von CD8⁺ T-Zellen auch eine hohe PD-L1-Expression, schwache TGF- β -Signale und reduzierte MDSCs mit erhöhten Ansprechraten des mUC auf Checkpoint-Inhibitoren in Verbindung gebracht worden. Diesbezüglich wird hervorgehoben, dass die Infiltration von CD8⁺ T-Zellen wie auch die PD-L1-Expression durch eine Cisplatin-basierte Kombinationschemotherapie erhöht und die Anzahl immunsuppressiver Zellen reduziert werden könne [6].

T-Zellen nehmen aufgrund ihrer Befähigung, selektiv Krebszellen abtöten zu können, eine Schlüsselrolle bei der Antitumor-Immunantwort ein [6]. Von den bei soliden Tumoren vorkommenden Phänotypen (infiltriert, immunexkludiert und Immunwüste) ist der immunexkludierte Phänotyp im metastasierenden Urothelkarzinom der Blase mit 47% relativ häufig vorzufinden. Die Phänotypen Immunwüste und entzündlich sind dagegen mit 27% bzw. 26% deutlich seltener [7]. In einer Kohorte Patienten mit muskelinvasivem Blasenkrebs (n=258) betrug die Rate an 5-Jahres-Gesamtüberleben bei Vorliegen eines Immunwüste-, eines immunexkludierten und eines entzündlichen Phänotyps 46,6%, 70,1% bzw. 79,7% ($p < 0,001$) [8].

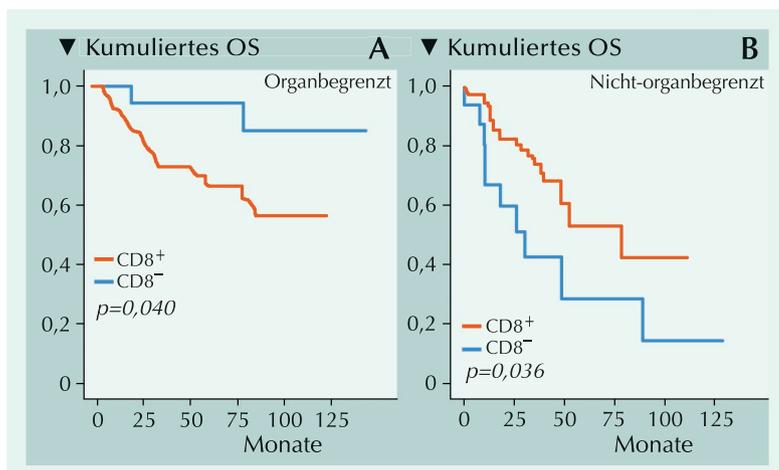


Abb. 1: Kaplan-Meier-Plots des kumulierten Gesamtüberlebens (OS) von Patienten mit (A) organbegrenztem und (B) nicht-organbegrenztem Urothelkarzinom der Harnblase jeweils gesondert nach dem CD8-Status. Bei 75 Patienten mit organbegrenzter Krankheit war das Vorhandensein von CD8⁺ Lymphozyten ($\geq 1\%$ immunhistochemisch markierte CD8⁺-Zellen) mit verkürztem OS assoziiert. Dagegen war CD8⁺ in einer 51-köpfigen Kohorte mit nicht-organbegrenzter Krankheit mit erhöhter Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert [5].

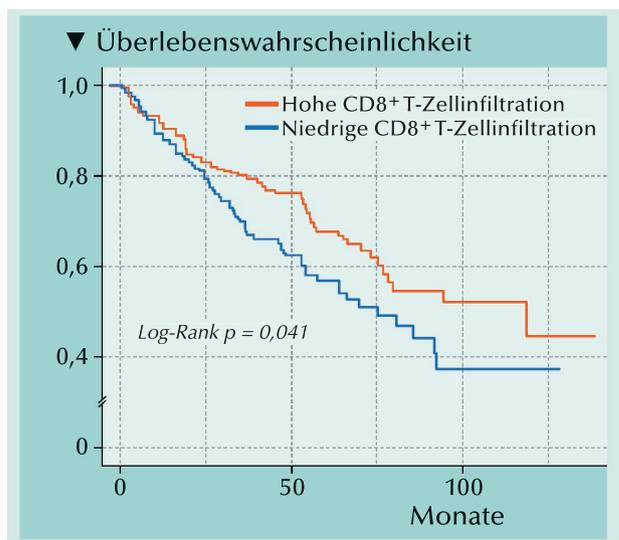


Abb. 2: Die Kaplan-Meier-Analyse der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom lässt erkennen, dass eine geringe CD8⁺ T-Zellinfiltration die Überlebenseaussicht schmälert [9].

Urothelkrebs der Blase: Blasenkrebs ist im Allgemeinen mit einer ungünstigen Prognose behaftet. Das Ansprechen der Patienten auf die Chemotherapie wie auch auf Immuncheckpoint-Inhibitoren differiert erheblich. In dieser Hinsicht besteht ein bis dato unerfülltes Bedürfnis nach einem Biomarker, der die Prognose und das Behandlungsergebnis akkurat prognostizieren kann.

Tumorinfiltrierende Immunzellen im NZK mit prognostischer Relevanz: Die Prognose für Patienten mit metastasiertem NZK, die eine hohe Tu-

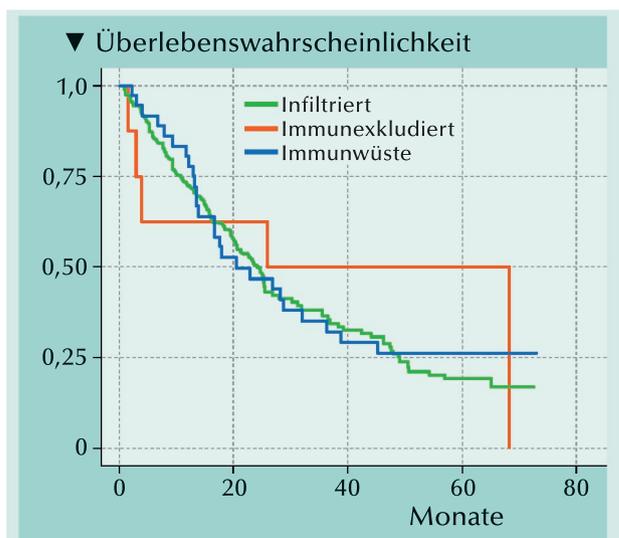


Abb. 3: Kein Zusammenhang zwischen dem Phänotyp der Immuninfiltration und klinischem Benefit mit Anti-PD-1-Behandlung [10].

morinfiltration mit CD8⁺ T-Zellen aufweisen, wurde in einer Reihe von Untersuchungen als ungünstig bewertet [2, 3]. Diesbezüglich wurde der prognostische Wert der infiltrierenden CD8⁺ T-Zellen unter Verwendung der Daten von den 336 Patienten mit klarzelligem NZK aus dem The Cancer Genome Atlas (TCGA) anhand eines Cox-Regressionsmodells in Kombination mit Überlebensanalysen beurteilt: Eine geringe CD8⁺ T-Zellinfiltration erwies sich als Risikofaktor (Hazard Ratio, 0,175, $p=0,029$). Das bestätigte sich in einer Kaplan-Meier-Analyse, in der eine geringe CD8⁺ T-Zellinfiltration mit verringerter Überlebenswahrscheinlichkeit korreliert war (Abb. 2) [9].

T-Zell-Infiltrationsmuster im NZK: Im Gegensatz zu anderen Malignitäten im genitourinären Bereich, ist der Phänotyp immunexkludiert beim klarzelligem NZK ein rarer Immunphänotyp. Bei den analysierten fortgeschrittenen klarzelligem NZK waren die Tumore dicht mit CD8⁺ T-Zellen infiltriert. Ein nicht infiltrierter Phänotyp trat nur in 27% der Fälle auf. Mit PD-1-Blockade wurden bei mit Immunzellen infiltrierten Tumoren keine Unterschiede bezüglich Ansprechen oder Überleben gegenüber Tumoren mit T-Zell-Ausschluss oder einer Immunwüste festgestellt (Abb. 3) [10].

[1] Wu T, Wu X, Wang H-Y, Chen L, 2019. Immune contexture defined by single cell technology for prognosis prediction and immunotherapy guidance in cancer. *Cancer Commun* 39:21.

[2] Bruni D, Angell HK, Galon J, 2020. The immune contexture and immunscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy. *Nat Rev Cancer* 20:662-680.

[3] Fridman WH, Zitvogel L, Sautes-Fridman C, Kroemer G, 2017. The immune contexture in cancer prognosis and treatment. *Nat Rev Clin Oncol* 14:717-734.

[4] Petitprez F, Fossati N, Vano Y, et al. 2019. PD-L1 expression and CD8⁺ T-cell infiltrate are associated with clinical progression in patients with node-positive prostate cancer. *Eur Urol Focus* 5:192-196.

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

[6] van Wilpe S, Gerretsen ECF, van der Heijden AG, et al. 2020. Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating immune cells in urothelial cancer of the bladder. *Cancers* 12:2692.

[7] Mariathasan S, Turley SJ, Nickles D, et al. 2018. TGF- β attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. *Nature* 554:544-548.

[8] Zhu Y, Fu H, Liu Z, et al. 2018. Immune-desert, immune-excluded and inflamed phenotypes predict survival and adjuvant chemotherapy response in patients with MIBC. *Eur Urol Suppl* 17:128-130.

[9] Zhang C, Li Z, Qi F, et al. 2019. Exploration of the relationships between tumor mutation burden with immune infiltrates in clear cell renal cell carcinoma. *Ann Transl Med* 7:648.

[10] Braun DA, Hou Y, Bakouny Z, et al. 2020. Interplay of somatic alterations and immune infiltration modulates response to PD-1 blockade in advanced clear cell renal cell carcinoma. *Nat ure Medicine* 26:909-918.

Fehlpaarungsreparaturdefekte, Schadensantwort-Genmutationen und Mikrosatelliteninstabilität

Mismatch-Reparatur (MMR; DNA-Fehlpaarungsreparatur)-Gene beseitigen Veränderungen in der DNA-Struktur. Für derartige Schäden sind die über das gesamte Genom verstreuten repetitiven Sequenzen (Mikrosatelliten) besonders anfällig. Daher führt eine defiziente MMR (dMMR) zur Mikrosatelliteninstabilität, zur Anhäufung der Mutationslast und vermehrter Generierung von Neoantigenen [1].

Krebsgenome enthalten bei einer Defizienz an MMR-Proteinen eine besonders hohe Anzahl somatischer Mutationen. Insofern sprechen dMMR-Tumore mit einem großen Anteil durch Mutation entstandener Neoantigene bevorzugt auf eine Immuncheckpoint-Blockade an – unabhängig vom Ursprungsgewebe des Krebses [1, 2].

Ansprechen von dMMR-Tumoren auf Anti-PD1-Antikörper: Nachdem in einer Proof-of-Concept-Studie nachgewiesen worden war, dass kolorektaler dMMR-Krebs auf die Immuncheckpoint-Blockade mit Anti-PD1-Antikörpern anspricht, wurde die Prüfung der Effektivität dieses Therapieschemas

auf einen erweiterten Kreis von dMMR-Tumoren ausgeweitet [1]. Dabei diente The Cancer Genome Atlas mit seinen genomischen Daten und dem Zugriff auf die Überlebenszeiten der Patienten der Bewertung des prognostischen Werts von somatischen Mutationen in MMR-assoziierten Genen. Hierbei stellten sich somatische Mutationen in den MMR-Genen bei Patienten, deren fortgeschrittene Tumoren mit Immuncheckpoint-Blockade behandelt worden waren, als positive prognostische Marker heraus und erwiesen sich zugleich als bestimmende Faktoren für die Tumormutationslast. Bei der Bewertung von 12.019 Tumoren aus 32 unterschiedlichen Entitäten wurde bei 11 verschiedenen Adenokarzinomen – darunter aus urologischer Sicht nur das Prostatakarzinom – ein >2%iger Anteil mit MMR-Defizienz ermittelt [1].

Ansprechen von dMMR-mUC auf Immuncheckpoint-Blockade: Fehler in der MMR-Maschinerie führen zu einer etwa 100- bis 1.000-fachen Erhöhung an Frameshift- und Missense-Mutationen. Solche Tumore weisen eine hohe Neoantigenlast, die als günstige Voraussetzung für das Ansprechen auf Therapien mit Immuncheckpoint-Blockade gilt. Bei Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom (mUC), die einen Immuncheckpoint-Inhibitor erhalten, können somatische Mutationen in den MMR-Genen als ein prognostischer Marker für ein günstiges Ergebnis genutzt werden. Der MMR-Mutationsstatus ist ein wesentlicher Faktor für eine erhöhte Tumormutationslast. Diese war bei Blasenkrebs-Patienten mit somatischen Mutationen in den MMR-Genen signifikant höher als bei Patienten mit dem Wildtyp-MMR [2].

Mutationen in Genen der DNA-Schadensantwort als Marker für klinischen Benefit einer PD-(L)1-Blockade beim mUC: Mutationen in den Genen der DNA-Schadensantwort (DNA damage response; DDR) stehen mit einer erhöhten Mutationsrate in Verbindung. Hierdurch kann sich die Tumor-Immunogenität durch vermehrt entstehende Tumorantigene erhöhen.

Anhand von 60 mUC-Patienten aus prospektiven Studien wurde eine Assoziation zwischen DDR-Status zu Baseline und dem Ansprechen auf PD-(L)1-Blockade mit Atezolizumab oder Nivolumab

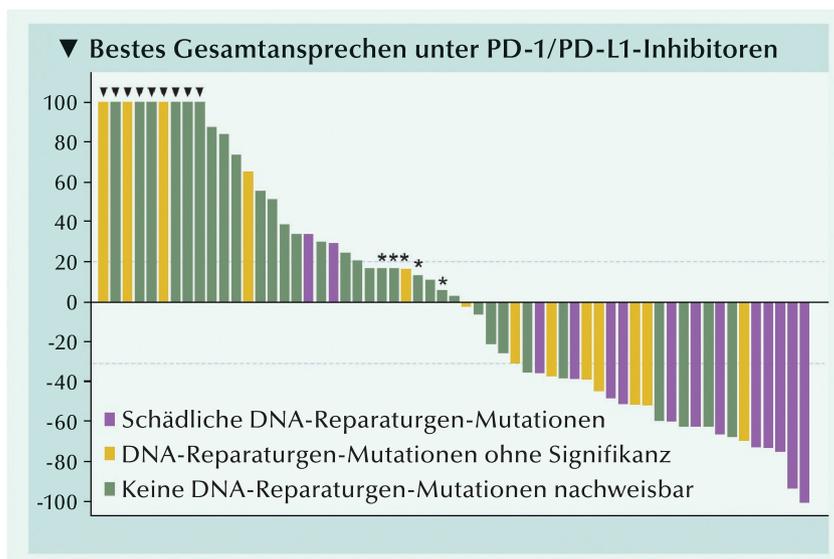


Abb. 1: Bestes Ansprechen unter PD-1/PD-L1-Inhibitoren bei schädlichen DNA-Reparaturgen-Mutationen, DNA-Reparaturgen-Mutationen ohne Signifikanz sowie bei Patienten ohne nachweisbare DNA-Reparaturgen-Mutationen. ▼ = Progression >100%.

* = Stabile Krankheit gemäß Kriterien der Tumorgröße aber progressive Krankheit bei Auftreten neuer Läsionen [3].

Anzeige

ermittelt (**Abb. 1**). Daraus ließ sich schließen, dass Patienten mit Alterationen in DNA-Reparaturgenen wahrscheinlicher auf eine Therapie mit PD-(L)1-Inhibitoren ansprechen und günstigere Überlebensparameter erwarten können als Patienten mit Wildtyp-DNA-Reparaturgenen. Diesbezüglich erwies sich die Mutationslast anstelle der DNA-Reparaturgen-Mutationen als weniger aussagekräftig [3].

Prognostischer Wert genomischer Alterationen der DNA-Schadensantwort bei rezidiertem/fortgeschrittenem UC: Blasenkrebs hat unter den soliden Tumorarten nach The Cancer Genome Atlas (TCGA)-Daten die höchste Prävalenz an alterierten DDR-Genen und die zweithöchste Rate an ATM-Mutationen. Die prognostische Eignung von ATM- und anderen DDR-Genalterationen wurde anhand der Sequenzierungsdaten von drei unabhängigen Patientenkohorten (1 zur Entdeckung und 2 zur Validierung) mit rezidiertem/fortgeschrittenem UC analysiert [4].

ATM (Ataxia teleangiectasia mutated)-Genveränderungen standen in der Entdeckungskohorte mit signifikant verkürztem Gesamtüberleben im Zusammenhang (Hazard Ratio [HR], 2,25; $p = 0,041$; **Abb. 2A**). Dieses Ergebnis konnte in den beiden Validierungskohorten bestätigt werden.

Die DDR-Alterationen ohne ATM standen in der Entdeckungskohorte mit einem signifikant verlängertem Gesamtüberleben in Verbindung (HR, 0,39; $p = 0,003$; **Abb. 2B**). Die Signifikanz der Assoziation ließ sich anhand einer der beiden Validierungskohorten nachvollziehen [4].

Bei 152 mit Platin behandelten Patienten aus den drei Kohorten war der prognostische Wert

der ATM-Alterationen im Vergleich zu den anderen DDR-Alterationen erheblich verändert (ATM: adjustiertes HR, 2,03; $p = 0,04$ vs. andere DDR: adjustiertes HR, 0,49; $p = 0,003$) [4].

Pembrolizumab für alle soliden MSI-H/dMMR-Tumore zugelassen: Die FDA hat die beschleunigte Zulassung für die Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem solidem Tumor erteilt, der entweder einen hohen Grad an Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder dMMR aufweist (MSI-H/dMMR-Tumor) und nach vorausgegangener Behandlung progredient geworden ist. Diese Entscheidung basiert auf den Daten von 149 Patienten mit MSI-H/dMMR-Tumoren über fünf einarmige klinische Studien (90 Patienten hatten kolorektalen Krebs und 59 eine von 14 anderen Tumorarten). Die objektive Ansprechrates auf Pembrolizumab betrug 39,6% und die klinische Ansprechrates 7,4%. Bei 78% der Responder hielt das Ansprechen ≥ 6 Monate an [5]. ◀

Bei Patienten mit rezidiertem/fortgeschrittenem UC korrelierten ATM-Alterationen durchgehend mit signifikant verkürztem OS, während andere Schadensantwort-Alterationen mit einer günstigeren Prognose assoziiert waren.

- [1] Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. 2017. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 357:409-413.
- [2] Liu Y, Chen L, Zhang S, et al. 2020. Somatic mutations in genes associated with mismatch repair predict survival in patients with metastatic cancer receiving immune checkpoint inhibitors. *Oncol Lett* 20:27.
- [3] Teo MY, Seier K, Ostrovskaya I, et al. 2018. Alterations in DNA damage response and repair genes as potential marker of clinical benefit from PD-1/PD-L1 blockade in advanced urothelial cancers. *J Clin Oncol* 36:1685-1694.
- [4] Yin M, Grivas P, Wang Q-E, et al. 2020. Prognostic value of DNA damage response genomic alterations in relapsed/advanced urothelial cancer. *Oncologist* 25:680-688.
- [5] US Food and Drug Administration. 2017. FDA approves first cancer treatment for any solid tumor with a specific genetic feature [press release]. Silver Spring, MD: US Food and Drug Administration.

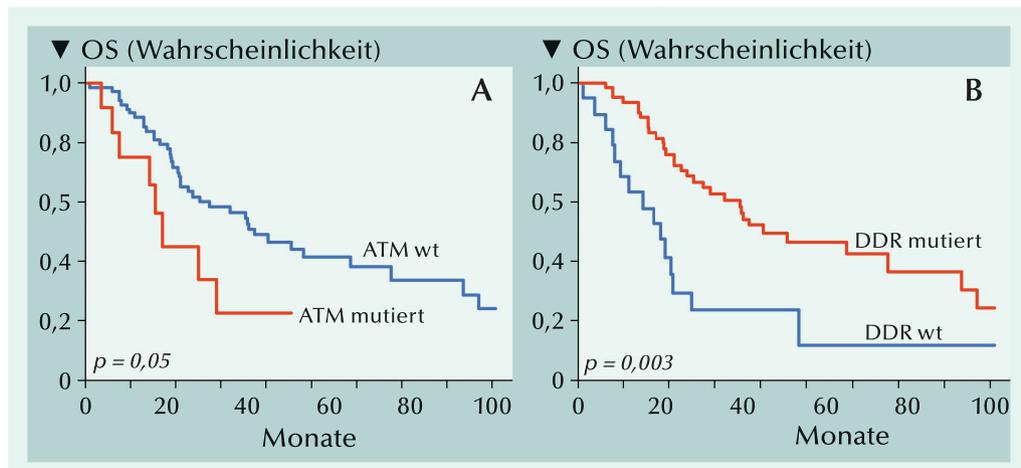


Abb. 2: Kaplan-Meier-Vergleiche des Gesamtüberlebens (OS) zwischen (A) mutiertem ATM und ATM-Wildtyp (ATM wt) anhand des Entdeckungsdatensatzes ($n=81$) und (B) mutiertem DDR und DDR wt. DDR = DNA-Schadensantwort [4].

IDO1 begünstigt Immuntoleranz im Tumor und seiner Mikroumgebung

Unter verschiedenen metabolischen Disruptoren der Immunüberwachung wurde der Indolamin-2,3-Dioxygenase 1 (IDO1) bisher besondere Beachtung zuteil. Es handelt sich um eine von drei Hämenzymen, die die Umwandlung von Tryptophan (Trp) in Kynurenin (Kyn) katalysieren. Der Tryptophan-Katabolismus verhilft den Tumorzellen zur Evasion der Immunantwort des angeborenen und des adaptiven Immunsystems. Die tolerogene Rolle der IDO1 basiert nicht nur auf der Suppression von T-Effektorzellen und natürlichen Killerzellen, sondern resultiert auch durch die Differenzierung und Aktivierung von regulatorischen T-Zellen wie auch myeloiden Suppressorzellen (MDSCs).

Verwicklung von IDO1 in die Ausbildung von Resistenz gegenüber Immuncheckpoint-Inhibitoren: Tryptophan wird von T-Lymphozyten für die Ausübung der Effektorfunktionen benötigt. Sein Abbau ist einer der Mechanismen, mit denen Tumore der Zerstörung durch das Immunsystem entgehen [1]. Demgemäß wurde der Tryptophan-Katabolismus als ein maßgeblicher Mechanismus der Immunresistenz von Tumoren erkannt [2].

Beim Menschen wird IDO1 von den meisten Tumorarten konstitutiv exprimiert. Das führt bei den tumorinfiltrierenden T-Lymphozyten infolge Mangelversorgung mit Tryptophan zur Proliferationshemmung [3]. Die Prognose der meisten Krebserkrankungen wird bei einer Überexpression der IDO1 vorwiegend als ungünstig eingestuft [3, 4]. Auch bei Urothelkarzinomen der Harnblase [5] und dem Nierenzellkarzinom (NZK) [6] wurde eine IDO1-Überexpression beschrieben.

Rolle des IDO1 im Immunediting-Konzept (Abb.): Können maligne Zellen in statu nascendi nicht vollständig durch das Immunsystem eliminiert werden, kommt es nach einer sich unter Umständen über einen längeren Zeitraum hinziehenden Gleichgewichtsphase zum Escape und damit zur manifesten Krebserkrankung. Dabei wird im T-Zell-abhängigen Prozess der Krebsimmunediting die Selektion von IDO1-positiven Tumoren befördert. Die Escape-Phase ist durch einen hohen Spiegel an IDO1 gekennzeichnet. Dieser stammt hauptsächlich von Tumorzellen und tolerogenen Immunzellen wie tolerogenen DCs, MDSCs und tumorassoziierten Makrophagen (TAMs). Verbunden damit sind ein

kräftig ansteigender Kyn-Spiegel in der Tumor-Mikroumgebung und durch Kyn-aktivierte Arylhydrocarbonrezeptoren, die die Aktivität der dendritischen Zellen (DCs) von immunogen auf tolerogen umschalten [7].

Einfluss der IDO-Expression auf die Prognose für Blasenkrebs-Patienten: Die IDO-Expression beim Blasenkrebs und deren prognostische Relevanz waren Gegenstand einiger weniger Untersuchungen. In einer der ersten Studien fanden Yang et al. (2015) in 48 von 84 Gewebeproben von Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase IDO-mRNA-positiv. Im normalen Blasengewebe waren es mit deutlich geringerer IDO-mRNA-Dichte nur 4 von 22 Fällen. Patienten mit IDO-exprimierendem Tumor hatten gegenüber denen ohne IDO-Expression signifikant kürzere Zeitspannen bis zur Krankheitsprogression [8].

In Gewebeproben von nicht-muskelinvasiven urothelialen Blasenkarzinomen konnten Hudolin et al. (2017) eine IDO-Genexpression ebenfalls signifikant häufiger nachweisen als in der normalen Blasenschleimhaut. Sie war in großen, hochgradigen und T1-Tumoren deutlich häufiger als in kleinen, niedriggradigen und Ta-Tumoren. Für Patienten deren Tumor kein IDO exprimiert ergab sich in multivariater Analyse der Trend zu verlängerter Überlebenswahrscheinlichkeit. Die Verwendung der IDO-Genexpression als Merkmal eines aggressiven nicht muskulinvasiven Blasenkarzinoms wird diskutiert [9].

Rezente Ergebnisse eines Changhaier Untersucherteams zeigen, dass IDO1 auch eine Rolle bei den molekularen Mechanismen spielt, die im Blasenkrebs die epithelial-mesenchymale Transition (EMT) herbeiführen [5]. Die Umwandlung polarer Epithelzellen in einen mesenchymalen Zelltyp befähigt diese zur Migration, Apoptoseresistenz und Invasivität. In einer Patientenkohorte stand hohe IDO1-Expression mit ungünstiger Prognose im Zusammenhang [5].

Durch das Knockdown der IDO1-Expression ließen sich Zellwachstum, Migration, Invasion und die EMT inhibieren. Darüber hinaus ließ sich zeigen, dass IDO1 die EMT über die Aktivierung des IL-6/STAT3/PD-L1-Signalwegs befördert. Demnach käme PD-L1 bei der Entwicklung von Blasenkrebs eine duale Rolle zu: Tumor-Immunevasion und EMT [5].

Paradoxe Rolle der IDO beim Nierenzellkarzinom: Anders als bei den meisten Tumorarten wird IDO beim NZK eher von Tumorendothelzellen als von den Tumorzellen exprimiert. Unerwarteterweise erwiesen sich niedrige IDO-mRNA-Spiegel in den Primärtumoren als ein ungünstiger prognostischer Faktor [10]. Dies ließ sich bei Patienten mit metastasiertem klarzelligem NZK bestätigen, die sich einer Immuntherapie mit Nivolumab unterzogen [6]. In den NZK-Gewebeproben war IDO1 hauptsächlich in Endothelzellen des Tumors exprimiert und fehlte in Tumorzellen. Seine Expression in Tumorendothelzellen führte zu verbessertem Ansprechen auf die Immuncheckpoint-Inhibition mit Nivolumab und verlängertem progressionsfreiem Krankheitsverlauf. Davon profitierten insbesondere Immuntherapie-Responder mit überexprimierter IDO1. Ferner führten Vergleiche mit der PD-L1-Expression zu der Einschätzung, dass IDO1 als prädiktiver Biomarker für das Immuntherapie-Ansprechen bei metastasiertem NZK wohl besser geeignet sei als PD-L1 [6].

Expression und Rolle von IDO im Prostatakrebs: In prostatistischen Geweben ergab die Untersuchung der IDO-Genexpression für benigne Prostatahyperplasie (BPH) einen Anteil von knapp 30% positiver Ergebnisse (12/42), während 75% der Prostatakrebs (PCa)-Proben (24/32) das IDO-Gen exprimierten. Auffallend war, dass bei letzteren die Expressionsstärke in 9 Fällen gegenüber der Mehrheit um das ≥ 100 -fache erhöht war. Sowohl in BPH als auch in PCa wurde das IDO-Protein bei niedriger Genexpression immunhistochemisch vorwiegend in Endothelzellen nachgewiesen [11].

Entzündungen werden mit der Entstehung und Progression von PCa in Verbindung gebracht [12]. In diesem Zusammenhang wurde die Rolle der IDO als Entzündungsstimulus und Vermittler von PCa-Morbidität untersucht. Bei Patienten mit biochemischem Rezidiv (BR) wurde eine signifikant höhere IDO-Expression als bei BR-negativen Patienten vorgefunden. Eine Analyse des zeitlich versetzten Auftretens von BR maß der IDO-Expression hinsichtlich Rezidivfreiheit einen si-

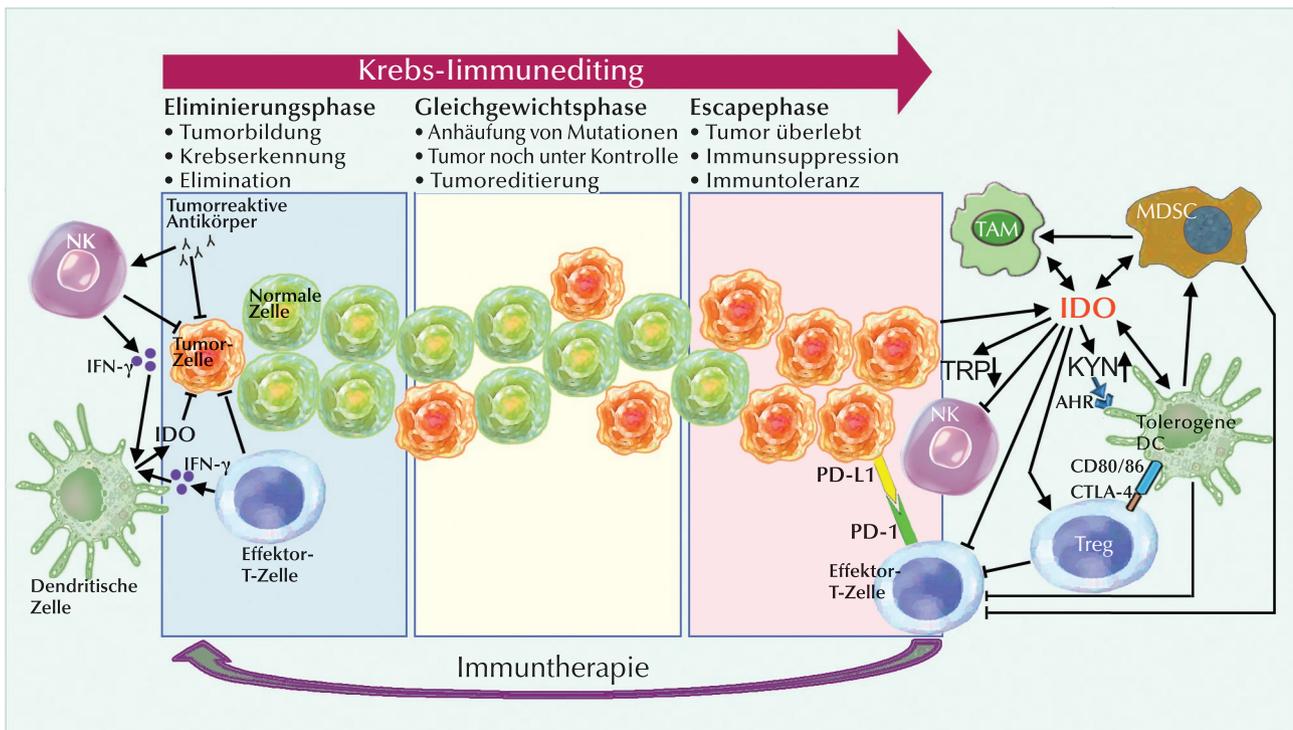


Abb.: Rolle von IDO1 im Krebsimmunediting-Konzept: **In der Eliminierungsphase** sind Immuneffektorzellen wie CTLs und NKs mit der Unterstützung von dendritischen und CD4⁺T-Zellen in der Lage, sporadisch auftretende Tumorzellen zu erkennen und zu eliminieren. Einen tumorsuppressiven Einfluss übt auch IDO1 aus, das in geringer Menge von dendritischen Zellen (DCs) gebildet wird. Aus dem heterogenen Tumor können Tumorzellen mit schwacher Immunogenität oder solche, deren immunsuppressive Faktoren hochreguliert sind, der Eliminierung entgehen. **In der Gleichgewichtsphase** unterliegen überlebende Tumorzellen durch fortgesetzte Einwirkung des Immunsystems der Editierung, so dass sich Mutationen anreichern können. Dieser Prozess führt zur **Escape-Phase**, in der der Tumor klinisch manifest wird. Jetzt produzieren Tumorzellen und Immunzellen (tolerogene DCs, myeloiden Suppressorzellen (MDSCs) und Tumor-assoziierte Makrophagen (TAMs)) beträchtliche Mengen an IDO1. Bei erhöhtem Kynurenin-Spiegel wird der Arylhydrokarbonrezeptor (AhR) aktiviert, über den die Aktivität der DCs von immunogen auf tolerogen umgeschaltet wird. Die T-Effektor-Funktion wird durch die IDO1-induzierte Erweiterungen der Populationen an Tregs, tolerogenen DCs und MDSCs sowie durch Immuncheckpoints wie PD-1/PD-L1 und CTLA-4 weiter supprimiert. AHR, Arylhydrokarbonrezeptor [nach 7].

Anzeige

gnifikanten prognostischen Wert bei. Es gab keine Anhaltspunkte für eine Assoziation zwischen der IDO-Genexpression in Tumorproben und den altbewährten klinisch-pathologischen Parametern PSA, pT und Gleason-Score.

Parallel durchgeführte urinbasierte Bestimmungen der IDO-Genexpression bei PCa-gefährdeten Männern ließen in der urinären IDO-mRNA ein erhebliches diagnostisches Potenzial erkennen. Die Daten von Männern, bei denen erstmalig der Verdacht auf PCa mittels Feinnadelbiopsie abgeklärt wurde, zeigten, dass Patienten mit erhöhter IDO-mRNA im Harnsediment erhöht risikobehaftet sind, ein klinisch relevantes PCa zu beherbergen. Bei ihnen besteht auch erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit nach Prostatektomie [13]. ◀

[1] van Baren N, Van den Eynde BJ, 2015a. Tryptophan-degrading enzymes in tumoral immune resistance. *Front Immunol* 6:34.

[2] van Baren N, Van den Eynde BJ, 2015b. Tumoral immune resistance mediated by enzymes that degrade tryptophan. *Cancer Immunol Res* 3:978-985.

[3] Uyttenhove C, Pilotte L, Théate I, et al. 2003. Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Nat Med* 9:1269-1274.

[4] Liu X, Newton RC, Friedman SM, Scherle PA, 2009. Indoleamine 2,3-dioxygenase, an emerging target for anti-cancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets* 9:938-952.

[5] Zhang W, Zhang J, Zhang Z, et al. 2019. Overexpression of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 promotes epithelial-mesenchymal transition by activation of the IL-6/STAT3/PD-L1 pathway in bladder cancer. *Transl Oncol* 12:485-492.

[6] Seeber A, Klinglmair G, Fritz J, et al. 2018. High IDO-1 expression in tumor endothelial cells is associated with response to immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Sci* 109:1583-1591.

[7] Hornyák L, Dobos N, Koncz G, et al. 2018. The role of indoleamine-2,3-dioxygenase in cancer development, diagnostics, and therapy. *Front Immunol* 9:151.

[8] Yang C, Zhou Y, Zhang L, et al. 2015. Expression and function analysis of indoleamine 2 and 3-dioxygenase in bladder urothelial carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 8:1768-1775.

[9] Hudolin T, Mengus C, Coulot J, et al. 2017. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase gene is a feature of poorly differentiated non-muscle-invasive urothelial cell bladder carcinomas. *Anticancer Res* 37:1375-1380.

[10] Riesenberger R, Weiler C, Spring O, et al. 2007. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in tumor endothelial cells correlates with long-term survival of patients with renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 13:6993-7002.

[11] Feder-Mengus C, Wyler S, Hudolin T, et al. 2008. High expression of indoleamine 2,3-dioxygenase gene in prostate cancer. *Eur J Cancer* 44:2266-2275.

[12] Platz EA, Kulac I, Barber JR, et al. 2017. A prospective study of chronic inflammation in benign prostate tissue and risk of prostate cancer: linked PCPT and SELECT cohorts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 26:1549-1557.

[13] Banzola I, Mengus C, Wyler S, et al. 2018. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase induced by IFN- γ and TNF- α as potential biomarker of prostate cancer progression. *Front Immunol* 9:1051.

Wann ist Immuncheckpoint-Blockade auch bei Prostatakrebs-Patienten eine geeignete Wahl?

Studien, in denen Immuncheckpoint-Inhibitoren bei nicht ausgewählten Männern mit fortgeschrittenem Prostatakrebs auf Phase-III-Ebene getestet worden waren, blieben zunächst Erfolge schuldig

Anders als bei metastasiertem Urothelkrebs und metastasiertem Nierenzellkarzinom, bei denen Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICIs), bereits zum etablierten Therapieinstrumentarium gehören, hat sich die Anwendungsmöglichkeit der ICIs in der Behandlung von Prostatakrebs als deutlich schwer realisierbar erwiesen. Dennoch hatten erste Pilotstudien und frühe klinische Prüfungen mit ICIs bei Männern mit kastrationsresistentem Prostatakrebs (CRPC) immerhin Antitumoraktivität erkennen lassen [1, 2]. Insofern erschien eine Fortführung solcher Studien auf Phase-III-Ebene gerechtfertigt. Deren Konzeption sah vor, einem Teil der Patienten zusätzlich eine Strahlentherapie zu verabreichen. Das entsprach präklinischen Indizien, die auf synergistische Aktivität zwischen Anti-CTLA4-Antikörper- und Strahlentherapie hindeuteten. Als Rationale hierfür wird eine systemische immunologische Reaktion des Körpers gegen den Tumor (abskoper Effekt) diskutiert [2].

Strahlentherapie plus CTLA4-Inhibition bei Patienten mit mCRPC: In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie (CA184-043) waren mCRPC-Patienten mit zumindest einer Knochenmetastase und Krankheitsprogression nach Docetaxel mit Strahlentherapie und anschließend mit Ipilimumab behandelt worden. Obwohl der primäre Endpunkt – die Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) – nicht erreicht worden war, resultierte eine verlängerte Progressionsfreiheit. Zudem hatten exploratorische Analysen ergeben, dass Patienten ohne viszerale Metastasen mit Ipilimumab ein längeres OS als mit Placebo erreichten [3].

Nach einem weiteren Jahr Follow-up war die für Ipilimumab plus Strahlentherapie festgestellte Aktivität erhalten geblieben. Zudem ließen Subgruppenanalysen erkennen, dass Patienten mit milderer Tumorlast eher von einer Behandlung mit Ipilimumab profitieren könnten [4]. Die Überprüfung dieses Effektes in einer randomisierten, Placebo-

Anzeige

kontrollierten Phase-III-Studie (CA 184-095) mit Ipilimumab als Erstlinientherapie bei mCRPC-Patienten ohne viszerale Metastasen und ohne oder mit nur leichten Symptomen, führte allerdings zu keiner Verlängerung des Überlebens. Wiederum wurde mit Ipilimumab eine längere Progressionsfreiheit als mit Placebo registriert [5]:

In der im Voraus geplanten langfristigen Analyse der Studie CA184-043 blieb der ab etwa dem achten Monat eingetretene Überlebensvorteil für Ipilimumab plus Strahlentherapie gegenüber Placebo plus Strahlentherapie kontinuierlich bestehen (Abb. 1) [6].

Behandlung von mCRPC-Patienten mit Nivolumab plus Ipilimumab: Erste Ergebnisse der Phase-II-Studie CheckMate 650 lassen erkennen, dass einige Patienten mit metastasiertem Prostatakrebs nach dem Versagen von Hormon- und Chemotherapie mit der ICI-Kombination Nivolumab plus Ipilimumab erfolgreich behandelt werden können. Asymptomatische/minimal symptomatische Patienten mit Progress nach sekundärer Hormonablation ohne Chemotherapie bildeten eine Kohorte 1 und Patienten mit Progress nach Taxan-basierter Chemotherapie eine Kohorte 2. Bis zur Interimsanalyse hatten 78 Patienten ein Follow-up von zumindest 6 Monaten. In den Kohorten 1 und 2 betrug die objektive Ansprechrates der Patienten mit messbarer Krankheit zu Baseline 26% bzw. 10%. Eine Auswahl der vermutlich auf die Immuntherapie ansprechenden Patienten könnte sich an folgenden Biomarkern orientieren: Hohe Tumormutationslast, PD-L1 $\geq 1\%$, Defekte der homologen Rekombinationsreparatur und DNA-Schadensreparatur [7].

Pembrolizumab-Monotherapie bei vorbehandelten mCRPC-Patienten: In der Phase-II-Open-label-Studie (KEYNOTE199) standen die Antitumoraktivität und Sicherheit von Pembrolizumab bei mCRPC-Patienten an 85 Zentren in 21 Ländern zur Prüfung an. Die Studienpopulation umfasste drei Kohorten, deren Patienten alle zuvor mit Docetaxel und einer zielgerichteten endokrinen Therapie behandelt worden waren. Bei den Männern in Kohorte 1 und 2 lag ein nach RECIST v1.1 messbarer Tumor vor, und es bestand PD-L1-Positivität bzw. PD-L1-Negativität. In Kohorte 3 lag der Schwerpunkt auf detektierbaren Knochenmetastasen [8].

In die Kohorten 1, 2 und 3 wurden 133, 66 bzw. 59 Patienten aufgenommen. Die objektive Ansprechrates in Kohorte 1 betrug 5% und 3% in Kohorte 2. Als mediane Dauer des Ansprechens wurden nicht erreicht (Bereich: 1,9 bis $\geq 21,8$ Monate) bzw. 10,6 Monate (Bereich: 4,4 to 16,8 Monate) registriert. Die Krankheitskontrollraten beliefen sich auf 10% in Kohorte 1, auf 1,9% in Kohorte 2 und auf 22% in Kohorte 3.

Das mediane Gesamtüberleben in den Kohorten 1–3 erreichte 9,5, 7,9 bzw. 14,1 Monate. Als medianes radiologisches progressionsfreies Überleben wurden vom zentralen Review für Kohorte 1 und 2 jeweils 2,1 Monate ermittelt. Für Kohorte 3 waren es 3,7 Monate (Abb. 2A). Das mediane Gesamtüberleben in den Kohorten 1–3 erreichte 9,5 Monate, 7,9 Monate bzw. 14,1 Monate (Abb. 2B). Als 12-Monatsraten des Überlebens wurden 41%, 35% bzw. 62% ermittelt [8].

Mismatch-Reparatur-Defizienz in metastasiertem Prostatakrebs: Auch wenn nicht ausgewählte mCRPC-Patienten unbefriedigend auf eine

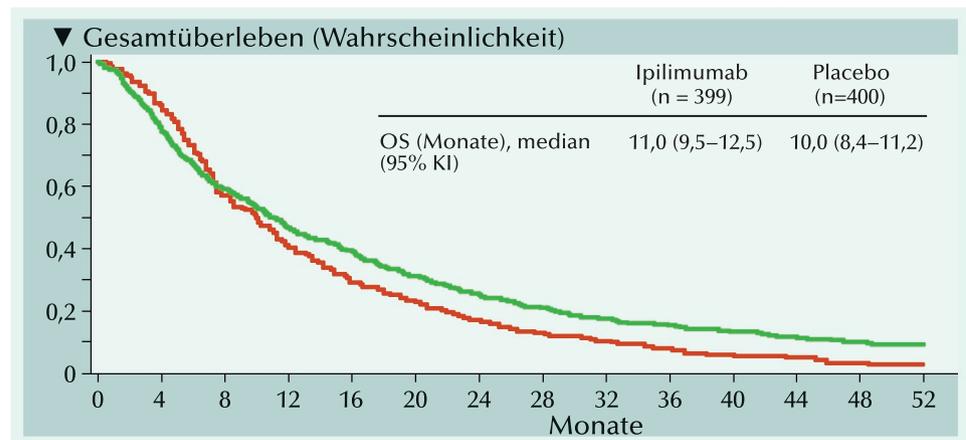


Abb. 1: Die Kurven der Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens (OS) überkreuzen sich nach 7–8 Monaten. Danach ist die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten im Ipilimumab-Arm durchgehend über vier Jahre hinaus günstiger. KI = Konfidenzintervall [6].

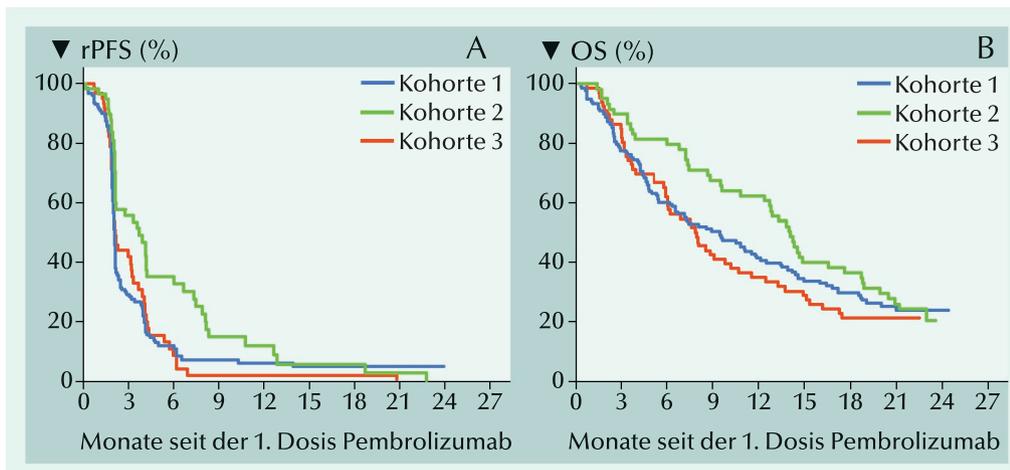


Abb. 2: (A) Kaplan-Meier-Schätzungen des radiographischen progressionsfreien Überlebens (rPFS) durch ein zentrales Review in den Kohorten 1 (n=133), 2 (n=66) und 3 (n=59). (B) Kaplan-Meier-Schätzungen des Gesamtüberlebens (OS) in den Kohorten 1, 2 und 3 [8].

Anti-PD1-Therapie ansprechen, sollten Patienten mit defizienter Mismatch-Reparatur (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) darauf eher positiv ansprechen. Bei der Prostatakrebs-Diagnose sind dMMR-Tumore meist bereits fortgeschritten und mit einem hohen Gleason-Score assoziiert. Ihr Ansprechverhalten auf die standardmäßigen therapeutischen Maßnahmen entspricht dem bei nicht ausgewählten Patienten. Im Gegensatz dazu sprechen dMMR-Tumore deutlich besser auf Immuncheckpoint-Blockade an. In einer kleinen Studie erhielten 17 mCRPC-Patienten (dMMR/MSI-hoch) Pembrolizumab. Bei 8 Männern kam es zum PSA50-Ansprechen. Das mediane progressionsfreie Überleben nach 6 Monaten betrug 64,1%. Nach einem medianen Follow-up von 12 Monaten (Bereich: 3–20 Monate) setzten 7 der Patienten mit PSA50-Ansprechen die Behandlung ohne Anzeichen von Progression fort [9].

Prävalenz von Mikrosatelliteninstabilität beim Prostatakrebs: Von 1.346 Prostatakrebs-Patienten, die sich am Memorial Sloan Kettering Cancer Center behandeln ließen, wurden zwischen Januar 2015 bis Januar 2018 insgesamt 1.551 Tumore mit einem gezielten Sequenzierungsassay prospektiv analysiert. Unter 1.033 Patienten deren Tumor eine geeignete Qualität für die MSI-Sensor-Analyse hatte, waren 32 (3,1%) mit einem MSI-H/dMMR-Prostatakarzinom. In neun weiteren Fällen lieferte die Analyse kein klares Ergebnis. Sie wies aber Anzeichen einer dMMR auf [10].

Fünf von elf mCRPC-Patienten, die eine Anti-PD-1/PD-L1-Therapie erhalten hatten, profitierten

von einem anhaltenden klinischen Benefit. Nach Stand vom Mai 2018 wurden 5 der einst 11 Responder über 89 Wochen noch immer weiterbehandelt [10].

- [1a] Small EJ, Tchekmedyan NS, Rini BI, et al. 2007. A pilot trial of CTLA-4 blockade with human anti-CTLA-4 in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 13:1810-1815.
- [2a] Slovin SF, Higano CS, Hamid O, et al. 2013. Ipilimumab alone or in combination with radiotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: results from an open-label, multicenter phase I/II study. *Ann Oncol* 24:1813-1821.
- [3] Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. 2014. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:700-712.
- [4] Fizazi K, Drake CG, Kwon ED, et al. 2014. Updated overall survival (OS) from the phase 3 trial, CA184-043: ipilimumab (Ipi) vs placebo (Pbo) in patients with post-docetaxel metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Ann Oncol* 25 (suppl_4):iv259-iv260.
- [5] Beer TM, Kwon ED, Drake CG, et al. 2017. Randomized, double-blind, phase III trial of ipilimumab versus placebo in asymptomatic or minimally symptomatic patients with metastatic chemotherapy-naive castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 35:40-47.
- [6] Fizazi K, Drake CG, Beer TM, et al. 2020. Final analysis of the ipilimumab versus placebo following radiotherapy phase III trial in postdocetaxel metastatic castration-resistant prostate cancer identifies an excess of long-term survivors. *Eur Urol* 78 822-830.
- [7] Sharma P, Pachynski RK, Narayan V, et al. 2019. Initial results from a phase II study of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC; CheckMate 650). *J Clin Oncol* 37(7_suppl):142-142.
- [8] Antonarakis ES, Piulats JM, Gross-Goupil M, et al. 2020. Pembrolizumab for treatment-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: Multicohort, open-label phase II KEYNOTE-199 study. *J Clin Oncol* 38:395-405.
- [9] Graham LS, Montgomery B, Cheng HH, et al. 2020. Mismatch repair deficiency in metastatic prostate cancer: Response to PD-1 blockade and standard therapies. *PLoS ONE* 15:e0233260.
- [10] Abida W, Cheng ML, Armenia J, et al. 2019. Analysis of the prevalence of microsatellite instability in prostate cancer and response to immune checkpoint blockade. *JAMA Oncol* 5: 471-478.

Komplexe laparoskopische roboterassistierte Ureterhernienoperation bei Beckenniernere

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



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

Einleitung

Die ureteroischiale Hernie ist eine selten beschriebene Pathologie, die für den behandelnden Arzt eine diagnostische und therapeutische Herausforderung darstellt. In diesem Fallbericht stellen wir eine Patientin mit symptomatischen beidseitigen ureteroischialen Hernien, sowie einer Beckenniernere links vor. Die definitive operative Therapie der Hernie links erfolgte in roboterassistierter, laparoskopischer Technik. Unser Ziel ist es die durchgeführten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen vorzustellen und die Ergebnisse unserer Literaturrecherche über diese seltene Pathologie zu präsentieren.

Fallbericht

Eine 67-jährige Patientin stellte sich, notfallmäßig Anfang 2020, in der Klinik für Gastroenterologie im Hau-

se, mit unklaren linksseitigen Unterbauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, vor. Sie wurde stationär aufgenommen. Es zeigten sich eine Oligurie, sowie im abgenommenen Labor ansteigende Nierenretentionsparameter. Der Kreatininwert betrug 2,7 mg/dl bei einem bekannten Vorwert von 0,6 mg/dl.

In der Vorgeschichte der Patientin waren eine asymptomatische Beckenniernere links und beidseitige Megaureteren bekannt. Seit 2017 waren beidseits urodynamisch relevante Nierenabflussstörungen, bei jedoch kompensierter Nierenfunktion mit normwertigen Nierenretentionsparametern, bekannt. Als Ursache für die Harntransportstörung wurde eine Hernierung der beiden Ureteren in die Fossa ischiadica diagnostiziert (**Abb. 1**).

Zum damaligen Zeitpunkt 2017 zeigte sich in der MAG-3-Nierenfunktionsszintigraphie eine Seitenanteiligkeitsverteilung links zu rechts von 45:55%.

Aufgrund der o.g. Befundkonstellation und der Komorbiditäten nahm man bei der symptomlosen Patientin zunächst von einer operativen Therapie Abstand.

Als Nebendiagnosen waren bekannt: Colon elongatum, COPD - Stadium IV mit ausgeprägtem Lungenemphysem, arterielle Hypertonie, sowie eine Anpassungsstörung mit Suizidversuch in der Anamnese. ASA-Score 3, BMI 15.

Aktuell wurde die Diagnose eines postrenalen Nierenversagens bei symptomatischer beidseitiger Harnstauung, aufgrund der Harnleiterhernierung, gestellt. Wir stellten die Indikation zur Einlage von JJ-Harnleiterschienen beidseits (**Abb. 2**). Die Intervention wurde erfolgreich durchgeführt. Zur Niederdruckableitung des oberen Harntraktes wurde zusätzlich ein transurethraler Harnblasenkatheter eingelegt. Im weiteren Verlauf kam es zu einer Besserung des Allge-

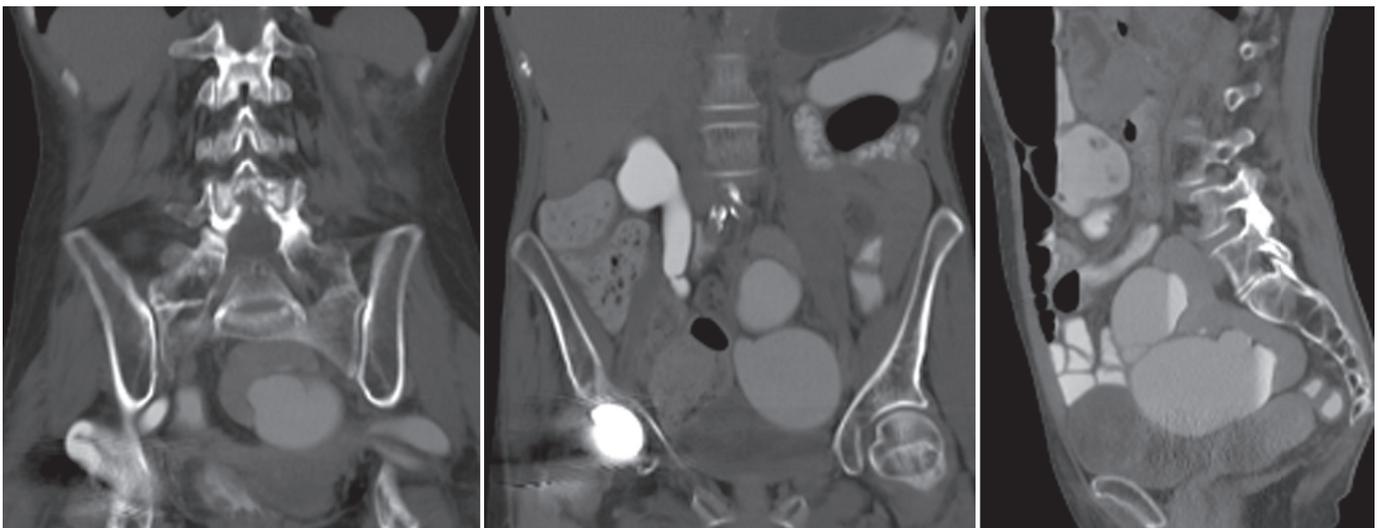


Abb.1: Computertomographie des Abdomens mit Nachweis der Ureter-Hernierung bds. in die Fossa ischiadica, Harnstauung mit Megaureteren bds, Beckenniernere links und Colon elongatum.

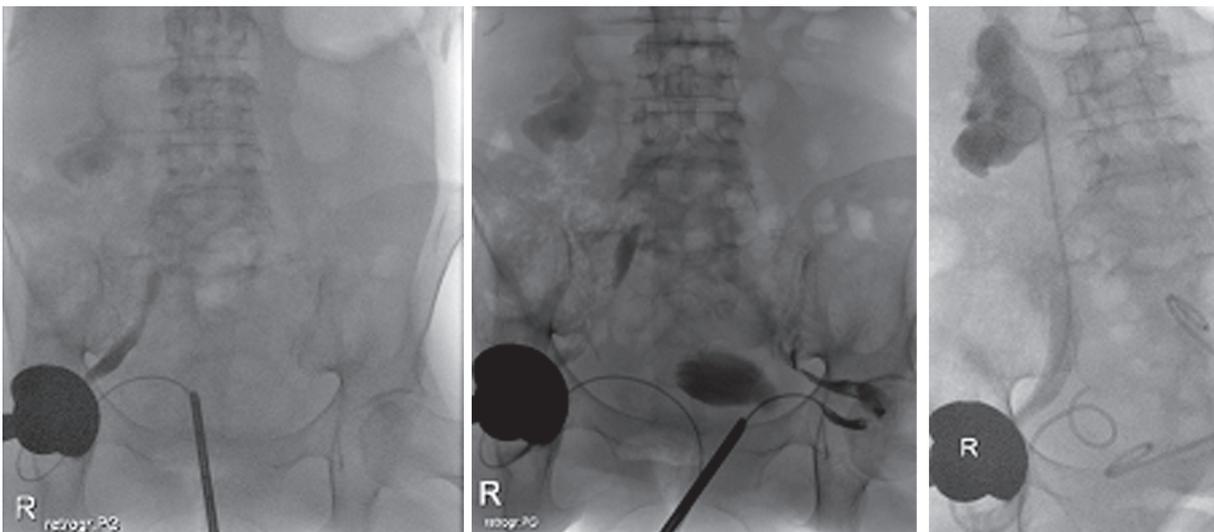


Abb. 2: Retrograde Ureteropyelographie und JJ-Einlage bds.

meinzustandes der Patientin und einer Normalisierung der Nierenretentionsparameter. Zur Ermittlung der seitengetrennten Nierenfunktion und Planung der weiteren Therapie wurde eine aktuelle Nierenfunktionsszintigraphie durchgeführt. Dabei zeigte sich eine Nierenfunktion von 47,4% rechts und 52,6% links. Es wurde die Indikation für eine laparoskopische, roboterassistierte Ureterolyse mit Bruchpfortenverschluss gestellt. Die Operation erfolgte ca. 8 Wochen nach Einlage der beidseitigen JJ-Harnleiterschienen.

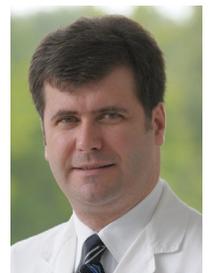
Intraoperativ wurde der Harnleiter links identifiziert. Es erfolgte eine Ureterolyse vom Nierenbecken ausgehend bis zur Harnblase. Anschließend wurde der Ureter nach intraperitoneal verlagert, um eine erneute Hernierung zu vermeiden. Die Operation war durch massive Harnleiteradhäsionen, ein eingegengtes Operationsfeld bei Vorliegen eines Colon elongatum und einer kachektischen Patientin erheblich erschwert. Die Operationszeit lag nach Abschluss der linken Seite bereits bei 184 Minuten. Daher wurde intraoperativ beschlossen,

die Sanierung der rechten Ureterhernie in einer zweiten Operation vorzunehmen.

Der postoperative Verlauf gestaltete sich komplikationslos. Die Patientin wurde am sechsten postoperativen Tag beschwerdefrei mit reizlosen Wundverhältnissen entlassen.

Sechs Wochen postoperativ wurde die Entfernung der JJ-Harnleiterschienen links mit nachfolgendem retrograden Ureteropyelogramm unter stationären Bedingungen geplant. Die Schiene konnte problemlos entfernt werden. In der retrograden Ureteropyelographie konnte eine Ureterhernie links ausgeschlossen werden (**Abb. 3**). Es zeigten sich zeitgerechte Abflussverhältnisse des Kontrastmittels links bei im Vergleich zu den präoperativen Darstellungen regredient dilatiertem Nierenbeckenkelchsystem und Harnleiter links. Hier liegt eine fixierte Ektasie des Harnleiters und des Nierenbeckenkelchsystems nach jahrelanger Harnstauung vor.

Die Patientin war anschließend beschwerdefrei. Die sonographische Kontrolle zeigte ein ektatisches Nierenbecken bei kaum gestauten Nierenkelchen links. Hier liegt eine fixierte Ektasie des Harnleiters und des Nierenbeckenkelch-



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

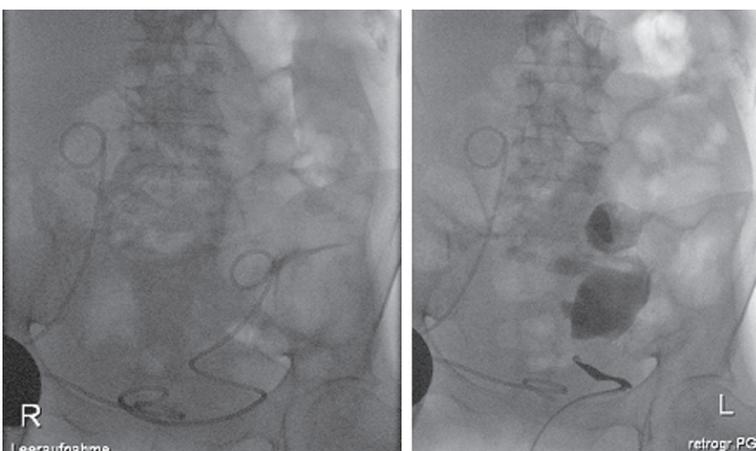


Abb. 3: Entfernung der JJ-Harnleiterschienen und retrograde Ureteropyelographie mit Abflusskontrolle.

systems nach jahrelanger Harnstauung vor. Wir konnten die Patientin am Folgetag beschwerdefrei entlassen und haben einen erneuten Termin zur Sanierung der rechtsseitigen Ureterhernie vereinbart.

Diskussion

Die ischialen Hernien sind die seltenste Form der Beckenhernien. Eine noch seltenere Pathologie ist eine symptomatische Hernierung des Ureters durch das Foramen ischiadicum. Unsere Literaturrecherche ergab bisher 73 publizierte Fälle [1].

Als Erstbeschreiber gilt Lindbom, der die ureteroischiale Hernie 1946 radiologisch darstellen und beschreiben konnte [2].

Als Ursachen gelten vor allem die Schwäche der Beckenmuskulatur, Bindegewebsdefekte, kongenitale Anlagevarianten, Adhäsionen oder chronische Obstipation. Vor allem die Schwäche und Atrophie des Musculus piriformis wird häufig als prädisponierender Faktor für diese seltene Pathologie benannt [3].

In einer Arbeit von Kimura et al. 2019 [1] wurde evaluiert, dass 93% der Erwachsenen und 45% der Kinder mit ureteroischialen Hernien weiblichen Geschlechts waren. Als weitere Risikofaktoren wurden ein höheres Alter und ein niedriger „Body Mass Index“ ermittelt.

Klinisch kann sich eine ureteroischiale Hernie mit kolikartigen Beschwerden, Lumbalgie, Unterbauch- oder Flankenschmerzen präsentieren. Komplikationen, wie eine obstruktive Pyelonephritis und Urosepsis, postrenales Nierenversagen oder perinephritische Abszedierung können als Folge der Harnabflussstörung entstehen [4].

Die Diagnosestellung durch eine klinische Untersuchung und/oder Sonographie ist nahezu unmöglich. Als Diagnostik der Wahl gilt heutzutage die Computertomographie des Abdomens mit urographischer Phase. Aber auch eine Kernspintomo-

graphie der Nieren, eine retrograde Ureteropyelographie oder ein Ausscheidungsurogramm können zur Diagnosesicherung beitragen. Das sogenannte „Curlicue“ Zeichen des Ureters wird als spezifisches radiologisches Bild gewertet [5].

Asymptomatische Patienten mit einem Zufallsbefund einer ureteroischialen Hernie werden in der Regel keiner operativer Therapie, sondern einer Überwachung unterzogen. Stuhlregulierende Maßnahmen oder ein Beckenbodentraining können den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen. Es existieren einzelne Berichte über die erfolgreiche manuelle Reposition der Hernie [1].

In der Akutsituation mit Notwendigkeit einer Harnableitung aufgrund eines akuten Nierenversagens und/oder einem septischen Bild können eine Nephrostomieanlage oder eine Harnleiterschienung vorgenommen werden.

Bis zur Einführung der minimalinvasiven operativen Therapie wurden die Patienten offen operativ versorgt. In den letzten Jahren haben sich laparoskopische und sogar roboterassistierte Operationstechniken durchgesetzt [6]. Gleich ob offen oder minimalinvasiv wurden verschiedene Operationstechniken wie z.B. ein Hernienverschluss mit oder ohne Netzimplantation, Uretolyse und Ureterozystoneostomie entwickelt. Laut unserer Literaturrecherche ist unsere Patientin der dritte Fall einer publizierten roboterassistierten Operation einer ureteroischialen Hernie. Eine Intraoperationalisierung des Ureters ist unseres Erachtens eine effektive Methode zur Rezidivprophylaxe.

Fazit

Der vorgestellte Fall zeigt die Möglichkeiten der roboterassistierten minimalinvasiven Chirurgie auch im Bereich seltener urologischer Pathologien mit erschwerter intraoperativen Bedingungen, wie ein

eingeschränktes Operationsfeld mit begleitenden anatomischen Besonderheiten (in unserem Fall das zusätzliche Vorliegen einer Beckenhernie und eines Colon elongatum). Für die Zukunft gilt es die Techniken und Methoden weiter zu verbessern, damit diese auch in schwierigen Situationen genutzt werden können. ◀

Korrespondenzadresse:
David Kajaia, Oberarzt Klinik für Urologie, Kinderurologie und roboterassistierte minimalinvasive Urologie, Bugerstrasse 80, 96049 Bamberg.

Literaturverzeichnis:

- [1] Kimura J, Yoshikawa K, Sakamoto T, et al. 2019. Successful manual reduction for ureterosciatic hernia: A case report. Int J Surg Case Rep 57: 145-151. doi:10.1016/j.ijscr.2019.03.036
- [2] Lindbom A. 1947. Unusual ureteral obstruction by herniation of ureter into sciatic foramen. Acta radiol 28: 225. doi:10.3109/00016924709137211
- [3] Nakazawa Y, Morita N, Chikazawa I, et al. 2018. Ureterosciatic hernia treated with ureteral stent placement. BMJ Case Rep doi: 10.1136/bcr-2017-222908
- [4] Witney-Smith C, Undre S, Salter V, et al. 2007. An unusual case of a ureteric hernia into the sciatic foramen causing urinary sepsis: successfully treated laparoscopically. Ann R Coll Surg Engl 89: W10-12. doi:10.1308/147870807X227836
- [5] Beck WC, Baurys W, Brochu J, et al. 1952. Herniation of the ureter into the sciatic foramen (“curlicue ureter”). J Am Med Assoc 149: 441-442. doi:10.1001/jama.1952.72930220001010
- [6] Singh I, Patel B, Hemal AK. 2013. Robotic repair of a rare case of symptomatic “Ureterosciatic Hernia”. Indian J Urol 29: 136-138. doi:10.4103/0970-1591.114037.

Konsens über die molekulare Klassifikation von muskelinvasivem Blasenkrebs

Das muskelinvasive Blasenkarzinom (MIBC) ist auf molekularer Ebene ein heterogener Tumor, der durch genomische Instabilität und eine hohe Mutationsrate gekennzeichnet ist. Das Transkriptom-Profiling erleichtert die Klassifizierung des Blasenkrebses in molekulare Subtypen, um die Patienten präziser nach Prognose und Therapieoptionen stratifizieren zu können. Von einer Reihe von Arbeitsgruppen stammen bereits molekulare Klassifizierungen des Blasenkrebses. Die Bladder Cancer Molecular Taxonomy Group beabsichtigte einen internationalen Konsens über molekulare Subtypen des MIBC herzustellen, der die publizierten Klassifizierungsschemata unter einen Hut bringt.

Es wurden 1.750 MIBC-Transkriptomprofile von 16 publizierten Datensätzen und von zwei zusätzlichen Kohorten verwendet.

Annäherung publizierter molekularer MIBC-Klassifizierungen in sechs Klassen

Zur Definition eines vereinheitlichten Subtypisierungssystems wurden sechs veröffentlichte molekulare MIBC-Klassifizierungen herangezogen: Baylor College of Medicine, University of North Carolina, MDAnderson Cancer Center (MDA), The Cancer Genome Atlas (TCGA), Cartes d'Identité des Tumeurs (CIT)-Curie und Lund University. Diese berücksichtigten Klassifizierungssysteme unterscheiden sich noch in der Anzahl und der relativen Größe ihrer Subtypen, wie auch in der Verwendung unterschiedlicher Namen für die Subtypen.

Der internationale Konsens über die molekularen Subtypen des MIBC führte zu einer Einteilung mit sechs molekularen Klassen (Abb.): Luminal papillär (LumP), luminal nicht spezifiziert (LumNS), luminal instabil (LumU), stromareich, basal/squamös (Ba/Sq) und neuroendokrinerart (NE-artig).

Unterscheidungsmerkmale

Die Konsens-Klassen unterscheiden sich bezüglich

der zugrundeliegenden onkogenen Mechanismen, der Infiltration mit Immun- und Stromazellen sowie histologischen und klinischen Charakteristika (einschließlich der Ergebnisse; Abb.).

Die Konsens-Klassen wurden anhand einiger klinisch relevanter RNA-Expressionssignaturen charakterisiert. In LumP-Tumoren war die Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 3 (FGFR3)-Signatur stark und spezifisch aktiviert ($p < 0,001$). Daher eignen sich unter Umständen auf FGFR3 abzielende Therapien bei Patienten mit einem Tumor dieser Klasse. Ba/Sq-Tumore exprimierten hohe Spiegel des EGFR und seiner Liganden ($p < 0,001$). Sie könnten sich für Therapien eignen, die gegen EGFR

gerichtet sind. Ba/Sq-Tumore exprimierten auch reichlich Immuncheckpoint-Marker ($p < 0,001$) und Gene der antigenpräsentierenden Maschinerie ($p < 0,001$). Die Tumore könnten eher auf Immuntherapien ansprechen. Allerdings hatte keine Konsens-Klasse ein Expressionsprofil, das sie klar für Anti-PD1/PD-L1-Therapien prädestinieren oder ausschließen würde. Dagegen hatten NE-artige und LumU-Tumore Profile, die für ein Ansprechen auf Strahlentherapien hinweisen. Sie hatten eine erhöhte Zellzyklus-Aktivität ($p < 0,001$ bzw. $p < 0,001$). *Red*

Der vorgestellte Konsens bietet eine allgemeine Grundlage für die molekulare Klassifikation des MIBC.

Die vorgestellten molekularen Klassen sind allerdings eher biologischer als klinischer Natur.

Kamoun A, de Reyniès A, Allory Y, et al. 2020. A consensus molecular classification of muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 77:420-433.

% der MIBC	24%	8%	15%	15%	35%	3%
Klassenname	Luminal Papillär (LumP)	Luminal Nicht Spezif. (LumNS)	Luminal Instabil (LumU)	Stromareich	Basal/Squamös (Ba/Sq)	Neuroendokrinerart (NE-artig)
Differenzierung	Urothelial/Luminal				Basal	Neuroendokriner
Onkogene Mechanismen	FGFR3 + PPARG + CDKN2A -	PPARG + PPARG + CDKN2A -	PPARG + E2F3 +ERBB2 + Genom instabil Zellzyklus + -		EGFR +	P53 -, RB1 -, Zellzyklus +
Mutationen	FGFR3 (40%) KDM6A (38%)	ELF3 (35%)	TP53 (76%) ERCC2 (22%) TMB+, APOBEC+		TP53 (61%) RB1 (25%)	TP53 (94%) RB1 (39%)
Stromales Infiltrat		Fibroblasten		Glattmuskel Fibroblasten Myofibroblasten	Fibroblasten Myofibroblasten	
Immuninfiltrat				B-Zellen	CD8-T-Zellen NK-Zellen	
Histologie	Papilläre Morphologie (59%)	Mikropapilläre Variante (36%)			Squamöse Differenzierung (42%)	Neuroendokrine Differenzierung (72%)
Klinisch	T2-Stadium +	Ältere Patienten+ (80+)			Frauen + T3/T4-Stadium +	
Medianes Gesamtüberleben (Jahre)	4	1,8	2,9	3,8	1,2	1

Abb.: Übersicht der hauptsächlichen Charakteristika der Konsens-Klassen. FGFR3= Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 3; PPARG= Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor-γ, CDKN2A= CDK-Inhibitor 2A, NK= natürliche Killer.

Transkutane tibiale-Nervenstimulation (TTNS) vs. parasakrale Stimulation in der Behandlung der überaktiven Blase bei älteren Menschen

Das Syndrom der überaktiven Blase (OAB) mit oder ohne Dranginkontinenz kann von Symptomen wie tagsüber häufigem Wasserlassen und Nykturie begleitet sein. Notwendigerweise muss es behandelt werden. Das Fehlen einer Infektion im Blasentrakt oder andere pathologische Ursachen sind jedoch wichtig für eine abschließende Diagnose. Die Prävalenz für eine OAB variiert von 5 bis 50 Prozent und die Symptome betreffen mehr die Älteren. Obwohl die OAB idiopathisch ist, sind Patientinnen durch altersbedingte Veränderungen wie Östrogenmangel, der zu Veränderungen der Blasenfunktion führt, wie auch neurologische und anatomische Veränderungen, die die Blasenkapazität sinken lassen, für eine OAB prädisponiert: Das betrifft etwa 45% der Frauen ab 65 Jahren.

Die Erstlinienbehandlung beinhaltet entsprechend der International Conti-

nence Society (ICS) nicht-invasive Methoden wie Medikation, Blasentraining und Beckenboden-Muskeltraining. Ferner ist Elektrostimulation eine Möglichkeit der konservativen Behandlung.

Die transkutane Stimulierung des Nervus tibialis (TTNS) zeigt wichtige Erfolge bei der Behandlung von OAB, aber es besteht noch eine Lücke bei der Studienlage. Von 50 Frauen im mittleren Alter von 68,62 (\pm 5,9 Jahre) erhielten 25 TTNS (G1), die andere Hälfte eine transkutane parasakrale Stimulation (TENS, G2)

Die Symptome in beiden Gruppen wurden nach den standardisierten Fragebögen ICIQ-OAB und der Kurzform (ICIQ-SF) gemessen. Im 3-Tage-Blasen-Fragebogen mit Bewertungen über die Behandlung berichtete die TTNS-Gruppe (G1) über eine reduzierte Zahl hinsichtlich Nykturie, Harndrang sowie Dranginkontinenz-Episoden, während die TENS-

Gruppe (G2) nur eine Reduzierung der Nykturie-Episoden angab. Beide Verfahren sind wirkungsvoll bei der Behandlung von OAB-Symptomen, doch per TTNS lassen sich eine größere Anzahl von Symptomen reduzieren.

Kernaussagen:

- Mit zunehmendem Alter verändert sich die Blasenfunktion und führt bei etwa der Hälfte der Frauen zur Entstehung einer OAB.

- Vor einer Behandlung mit TTNS oder TENS – beide wirksam – müssen jedoch eventuelle andere Auslöser für die OAB medizinisch abgeklärt werden. hv◀

Jacomo RH, Alves AT, Lucio A, et. al. 2020. Transcutaneous tibial nerve stimulation versus parasacral stimulation in the treatment of overactive bladder in elderly people: a triple-blinded randomized controlled trial. Clinics 75:e1477.

Pränatales High-Low-Impact-Training unterstützt von einem Beckenbodenmuskulatur-Training senkt die Belastung der postnatalen Inkontinenz

Schwangerschaft und High-Impact-Training verursachen möglicherweise postnatale Harninkontinenz. Mit einer quasi-experimentellen Studie sollte herausgefunden werden, inwieweit sich bei Frauen eine postnatale Inkontinenz durch ein pränatales High-Low-Impact-Trainingsprogramm begleitet von einem Beckenboden-Muskeltraining beeinflussen lässt.

In der quasi-experimentellen Studie nahm eine Trainingsgruppe (n=133) mit 260 Postpartum Frauen (29 \pm 4 Jahre) dreimal die Woche vom 2. Schwangerschaftstrimester bis zur Geburt an einem High-Low-Impact-Training und Schulungsprogramm teil. Die Frauen wurden unterrichtet, mit „Surface Electromyography“ sEMG-Biofeedback die Beckenmuskulatur zu kontrahieren und zu entspannen. Zum Vergleich dienten Frauen einer Kontrollgruppe (n=127),

die an keiner strukturierten physischen Aktivität während der Schwangerschaft teilnahmen. Zwei Monate und ein Jahr postpartum berichteten alle Frauen anhand des Incontinence Impact Questionnaire (IIQ) über die Auswirkungen der Harninkontinenz auf das Leben.

Die Trainings-Gruppe begann mit einem üblichen Beckenboden-Muskeltraining erheblich früher postpartum als die Frauen der Kontrollgruppe, die signifikant weniger trainiert hatten. Dementsprechend berichteten sowohl nach zwei Monaten als auch nach einem Jahr signifikant weniger der trainierten Frauen von einer die Lebensqualität beeinträchtigenden Harninkontinenz. Zwei Monate nach der Geburt waren die IIQ-Scores bei der trainierenden Gruppe erheblich niedriger als bei der Kontrollgruppe. Zwischen den ersten und zweiten Bewertungen sank die Anzahl der Inkontinenz-Symptome

bei der Trainings-Gruppe um 38% und bei der Kontrollgruppe um 20%.

Kernaussagen:

- High-Low-Impact-Training und zusätzliches Training der Beckenmuskulatur sollte schwangeren, physikalisch aktiven Frauen nahegelegt werden. Derartige Aktivitäten helfen Frauen auch zur Prävention einer postnatalen Harninkontinenz.

- Allerdings kann das High-Low-Impact-Training während der Schwangerschaft nur Frauen empfohlen werden, die vor der Schwangerschaft keine Probleme im Beckenboden hatten. hv◀

Szumilewicz A, Kuchta A, Monika Kranich M, et al. 2020. Prenatal high-low impact exercise program supported by pelvic floor muscle education and training decreases the life impact of postnatal urinary incontinence: A quasiexperimental trial. Medicine (Baltimore) 99:e18874.

Transurethrale Vaporesektion der Prostata per Thulium Laser versus transurethrale Resektion der Prostata bei LUTS oder Harnverhaltung

Die transurethrale Resektion der Prostata (TURP) ist der Standard-Eingriff bei benigner Prostata-Obstruktion. Bei der transurethralen Vaporesektion der Prostata per Thulium Laser (ThuVAP) handelt es sich um ein Verfahren, das Vorteile gegenüber der TURP verspricht inklusive weniger Komplikationen und Krankenhausaufenthalt. Mit der Studie sollte herausgefunden werden, ob TURP oder ThuVAP bei Männern mit Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS) oder sekundärer Urin-Retention bei benigner Prostatahyperplasie äquivalent sind.

In sieben britischen Krankenhäusern wurden zu ThuVAP und TURP jeweils 205 Patienten randomisiert. Alle litten aufgrund einer benignen Prostataobstruktion unter LUTS oder Urin-Retention. Normalerweise wenden diese Zentren TURP (monopolar oder bipolar) an, doch die an der Studie involvierten Ärzte unterzo-

gen sich einem Training für die ThuVAP-Technik. Die Patienten wussten nicht, mit welcher Methode sie behandelt wurden. Wichtig war das Ergebnis der maximalen Harnflussrate (Qmax) und der International Prostate Symptom Score (IPSS) 12 Monate nach dem Eingriff.

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer im Krankenhaus lag in beiden Gruppen bei 48 Stunden. Bei 91 (45%) Patienten der TURP-Gruppe und 96 (47%) Patienten der ThuVAP-Gruppe kam es zu mindestens einer Komplikation.

Hinsichtlich des IPSS 12 Monate nach dem Eingriff lieferten TURP und ThuVAP äquivalente Ergebnisse. Andererseits erwies sich die TURP bezüglich der Qmax als überlegen. Im Allgemeinen bestand zwischen beiden Gruppen 12 Monate nach der Operation kein Unterschied bezüglich der Lebensqualität. Die erwarteten Vorteile der ThuVAP-Therapie hinsichtlich kürze-

ren Krankenhausaufenthaltes und Komplikationen wurden nicht beobachtet.

Kernaussagen:

- Für die Behandlung von LUTS eignen sich die Thulium Laser Vaporesektion und die seit Jahren gängige und erfolgreiche TURP gleichermaßen. Vorteile für die ThuVAP-Methode, für die die meisten Ärzte erst geschult werden müssen, konnten nicht festgestellt werden.

- Aufgrund des Anstiegs der Lebenserwartung werden auch die Probleme der Prostataobstruktion sowie der notwendigen operativen Eingriffe zunehmen. hv◀

Hashim H, Worthington J, Abrams P, et al. 2020. Thulium laser transurethral vaporesection of the prostate versus transurethral resection of the prostate for men with lower urinary tract symptoms or urinary retention (UNBLOCS): a randomised controlled trial. *Lancet* 396 (10243):50-61.

Thermische Wasserdampf-Therapie bei Symptomen des unteren Harntraktes als Zweitlinienbehandlung bei BPH

Als Erstlinien-Behandlungsansatz bei lästigen Symptomen des unteren Harntraktes (LUTS) als Folge von BPH kann die medikamentöse Therapie mit einem Alphablocker und/oder einem 5-Alpha-Reduktasehemmer als empfehlenswert gelten. Falls die medikamentöse Therapie – wie bei etwa 25 % der Patienten mit BPH – nicht ausreicht, kann die thermische Wasserdampf-Therapie (WVTT) zur sekundären Behandlung von LUTS zur Anwendung kommen. Bei dieser Wasserdampf-Ablation handelt es sich um eine minimal invasive chirurgische Maßnahme. Hinsichtlich der Effizienz und Sicherheit der zunehmend angewendeten WVTT bei BPH wurde ein systematischer Review durchgeführt.

Die Literaturrecherche erbrachte fünf Kohorten (514 Patienten; 40% mit einer Obstruktion des mittleren Lappens) aus vier Studien mit durchschnittlich zwei Jahren (6 Monate bis 4 Jahre) Nachbe-

achtungszeit. Der Hersteller von WVTT lieferte zusätzlich unveröffentlichte Follow-up Daten vom crossover Arm der Pivotal Studie (Schlüsselstudie) dazu. Insgesamt wurden die Ergebnisse von 95% der Patienten erfasst.

Nach einer WVTT hatten sich der International Prostate Symptom Score (IPSS), die IPSS-quality of life (IPSS-QOL), der BPH-Impact-Index (BPHII) und die maximale Harnflussrate (Qmax) signifikant verbessert.

Die kumulative Rate an operativen Behandlungswiederholungen lag nach einem, zwei, drei und vier Jahren bei 2,4%, 5,3%, 6,3% bzw. 7,0%. Dabei kamen die wiederholte WVTT (13), die transurethrale Resektion der Prostata (TURP) (8), die offene Prostatektomie (2) und Photovaporisation (1) zur Anwendung.

Die meisten unerwünschten Ereignisse aufgrund der WVTT-Methode als Sekundärbehandlung waren nicht schwerwie-

gend und leicht behandelbar: Dysurie, Harnverhalt und Blasen-Infektionen. Es kam zu keinen weiteren Fällen von erektiler Dysfunktion infolge der WVTT.

Kernaussagen:

- Die Methode der thermischen Wasserdampf-Therapie verspricht eine Verbesserung der Symptome einer BPH (benigne Prostatahyperplasie), bewahrt die Sexualfunktion des Patienten und verspricht weniger operative Nachbehandlungen.

- Diese zusätzliche minimal invasive chirurgische Therapie senkt die Rate von sonst oft notwendig werdenden, weiteren Eingriffen bei einer BPH. hv◀

Miller LE, Chughtai B, McVary K, et al. 2020. Water vapor thermal therapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. Systematic review and meta-analysis. *Medicine* 99:30.

Arzthaftung und Leitlinien – Update 2020

Nachdem bereits auf die Relevanz von Leitlinien medizinischer Fachgesellschaften für den juristischen Haftungsmaßstab eingegangen wurde (*Krüger, urologen.info 2015, 88*), soll daran angeknüpft werden, zumal sich der seinerzeit im Fazit erhobene Appell an Rechtsanwender, dass die „bei Juristen zuweilen noch anzutreffende Skepsis gegenüber Leitlinien ärztlicher Fachgremien als normativ relevanter Haftungs- bzw. Sorgfaltsmaßstab [...] schwinden“ sollte, durch eine aktuelle BGH-Entscheidung bestätigt sieht.

Sachverhalt

Dabei kam die Schützenhilfe von unerwarteter Seite: Originär über medizinrechtliche Fragen urteilt der sog. Arzthaftungssenat beim BGH. Daneben gibt es aber noch den familienrechtlichen BGH-Senat, der sich zuweilen dazu äußert, weil das Betreuungsrecht zum Familienrecht zählt. Insofern begegnet er Medizinrechtlern insbesondere beim Behandlungsabbruch aufgrund einer Patientenverfügung oder auf Basis des mutmaßlichen Patientenwillens (§§ 1901a ff. BGB). Daneben lässt er sich zum Medizinrecht ein, wenn es bei der „Genehmigung des Betreuungsgerichts bei ärztlichen Zwangsmaßnahmen“ u.a. darum geht, ob sie „zum Wohl des Betreuten notwendig ist, um einen drohenden erheblichen gesundheitlichen Schaden abzuwenden“ (§ 1906a Abs. 1 Nr. 1 BGB). Genau darum ging es in einer aktuellen Entscheidung (BGH, Beschl. vom 15.01.2020 – XII ZB 381/19). Wengleich sie um eine Zwangsbehandlung kreist, kann man durchaus, worauf später zurückzukommen sein wird, von deren Übertragbarkeit auf das übliche Arzt-Patienten-Verhältnis ausgehen.

Aber der Reihe nach und zunächst zum Sachverhalt: Der Betroffene leidet an einer chronifizierten paranoiden Schizophrenie, begleitet von psychotischen Symptomen, darunter Wahn-

vorstellungen und Halluzinationen, derentwegen er betreut wird. Dabei ist die Mutter für sein Vermögen zuständig, während für seine Gesundheit ein Berufsbetreuer tätig wird. Seit 2018 war der Betroffene öfters untergebracht und wurde – zumeist zwangsweise – mit diversen Medikamenten behandelt. Nachdem Zweifel aufkamen, ob eine weitere Medikation Sinn macht, hat das Amtsgericht einen Sachverständigen mit der Erstattung eines Gutachtens über die (mögliche) Weiterbehandlung des Betroffenen beauftragt. Danach sollte weiterhin eine Medikation und bei deren Verweigerung durch den Betroffenen eine zwangsweise Elektrokonvulsionstherapie (EKT) erfolgen, um selbstschädigendes Verhalten zu verhindern. Dafür bedurfte der Berufsbetreuer aber gemäß § 1906a BGB der „Genehmigung des Betreuungsgerichts bei ärztlichen Zwangsmaßnahmen“, die im Sommer 2019 erteilt wurde. Nachdem die vom Betroffenen und seiner Mutter dagegen eingelegte Beschwerde beim Landgericht erfolglos blieb, erhoben sie weitere Rechtsbeschwerden zum BGH. Er hat der Beschwerde schließlich stattgegeben und dem Betroffenen damit die zwangsweise EKT erspart.

Entscheidungsgründe

Dabei betont der BGH zunächst, dass es sich bei der EKT um eine Behandlungsmaßnahme handelt, die einer Einwilligung bedarf. Gemäß § 630d BGB muss sie zwar grundsätzlich vom Patienten selbst erteilt werden. Wenn er aber einwilligungsunfähig ist, wovon vorliegend auszugehen ist, „ist die Einwilligung eines hierzu Berechtigten einzuholen (§ 630d Abs. 1 Satz 2 BGB). Dies ist bei einem Betreuten der für dessen Gesundheit zuständige Betreuer, der hierfür wiederum gesetzliche Vertretungsmacht hat (§ 1902 BGB). Sie ist aber nicht schrankenlos, sondern dient zum einen dem Wohl des Betreuten (§ 1901 Abs. 2 BGB). Im

Übrigen sieht § 1906a BGB eine „Genehmigung des Betreuungsgerichts bei ärztlichen Zwangsmaßnahmen“ vor, weil es sich, um mit dem BGH zu sprechen, „bei einer solchen Zwangsbehandlung wegen des mit ihr verbundenen erheblichen Eingriffs in das Grundrecht auf körperliche Unversehrtheit, das auch das Recht auf Selbstbestimmung hinsichtlich der körperlichen Integrität schützt, nur um die ultima ratio handeln darf“.

Die gesetzlichen Kriterien dafür wiederum listet § 1906a BGB kumulativ auf, der zuvörderst verlangt, dass „die ärztliche Zwangsmaßnahme zum Wohl des Betreuten notwendig ist, um einen drohenden erheblichen gesundheitlichen Schaden abzuwenden“ (§ 1906a Abs. 1 Nr. 1 BGB). Von daher nimmt der BGH deren „Notwendigkeit“ in den Fokus: „Das vom Gesetz geforderte Merkmal der Notwendigkeit setzt eine feststehende medizinische Indikation voraus, und zwar sowohl hinsichtlich der ärztlichen Maßnahme als solcher wie auch hinsichtlich ihrer gegebenenfalls zwangsweisen Durchführung [...]. Dabei beurteilt sich die Notwendigkeit einer Maßnahme nicht am Maßstab des subjektiven »Behandlungsoptimismus« des jeweiligen Behandlers oder Gutachters, sondern nach objektivierten, evidenzbasierten Notwendigkeitskriterien. Dem Begriff der Notwendigkeit [...] wohnt nämlich inne, dass es sich bezogen auf die konkrete Erkrankung um eine geeignete Behandlung nach den Regeln der ärztlichen Kunst gemäß den anerkannten medizinischen Standards handeln muss“, die sich für „deren Durchführung auf einen breiten medizinisch-wissenschaftlichen Konsens stützen können“ lassen muss. Damit orientiert sich der BGH – mehr oder minder unausgesprochen – an § 630a Abs. 2 BGB, wonach eine medizinische Maßnahme „nach den zum Zeitpunkt der Behandlung bestehenden, allgemein anerkannten fachlichen Standards zu erfolgen“ hat.



Relevanz von Leitlinien

Anschließend verhält sich der BGH zentral zur diesbezüglichen Rolle von Leitlinien medizinischer Fachgesellschaften: „Von einem tragfähigen medizinisch-wissenschaftlichen Konsens ist namentlich dann auszugehen, wenn die vorgesehene Behandlung den evidenzbasierten Handlungsempfehlungen eines institutionalisierten Expertengremiums entspricht. Dem dienen die Stellungnahmen des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer ebenso wie die von den führenden medizinischen Gesellschaften erstellten Leitlinien, welche den – nach definiertem, transparent gemachtem Vorgehen erzielten – Konsens zu bestimmten ärztlichen Vorgehensweisen wiedergeben und denen deshalb die Bedeutung wissenschaftlich begründeter Handlungsempfehlungen zukommt [...]“. Weil sie sich zur zwangsweisen EKT wiederum eher skeptisch bis ablehnend verhalten, hat sie der BGH im konkreten Fall abgelehnt und damit zugleich die Leitlinien medizinischer Fachgesellschaften mit juristischer Verbindlichkeit ausgestattet.

Übertragbarkeit

Wenngleich die Entscheidung um eine ärztliche Zwangsbehandlung kreist, ist sie von – jedenfalls mittelbarer – Ausstrahlungskraft für das übliche Arzt-Patienten-Verhältnis, soweit es in der Entscheidung um die normative Relevanz von Leitlinien medizinischer Fachgesellschaften geht. Von daher soll im Folgenden eine Übertragbarkeit dieser Kernbotschaft auf Rechtsfragen des Behandlungsvertrags zwischen Behandlungs- und Patientenseite erfolgen.

Standard und Aufklärung

Bereits an früherer Stelle wurde ausgeführt, dass Leitlinien medizinischer Fachgesellschaften heranzuziehen sind, wenn es um „den zum Zeitpunkt der Behandlung bestehenden, allgemein anerkannten fachlichen Standard“ und

damit um den gemäß § 630a Abs. 2 BGB von der Behandlungsseite einzuhaltenden Sorgfalts- bzw. Haftungsmaßstab geht. Er orientiert sich „regelmäßig“ an Leitlinien wissenschaftlicher Fachgremien (vgl. hierzu näher *Krüger, urologen.info 2015, 88*). Sie geben (ersten) Aufschluss darüber, welche medizinischen Interventionen „notwendig“ sind, um im Duktus der BGH-Entscheidung zu bleiben.

„Notwendigkeit“ als Gesetzesbegriff kommt im Arzt-Patienten-Verhältnis ferner bei der ärztlichen Aufklärung vor: Gemäß § 630e Abs. 1 Satz 2 BGB gehören dazu neben „Art, Umfang, Durchführung, zu erwartende Folgen und Risiken der Maßnahme“ insbesondere noch deren „Notwendigkeit, Dringlichkeit, Eignung und Erfolgsaussichten im Hinblick auf die Diagnose oder die Therapie“. Über die „Notwendigkeit“ etc. wiederum dürften Leitlinien medizinischer Fachgesellschaften gewissen Aufschluss geben. Damit kann man sich daran bei § 630e Abs. 1 BGB orientieren, insbesondere wenn man eine Außenseiter- oder Neulandmethode anwenden und damit von der Leitlinie abweichen will. Dies ist rechtlich zulässig, wenn hierüber aufgeklärt wird (vgl. § 630e Abs. 1 Satz 3 BGB und hierzu näher *Krüger, urologen.info 2020, 22*). Für diese Sichtweise kann man sich – jedenfalls mittelbar – auf die vorliegende BGH-Entscheidung berufen.

Dokumentation und Beweislast

Damit hat es sich mit deren Übertragbarkeit auf das Arzt-Patienten-Verhältnis aber noch nicht, soweit es um die normative Relevanz von Leitlinien wissenschaftlicher Fachgesellschaften geht. Sie zeigt sich vielmehr noch bei der ärztlichen „Dokumentation der Behandlung“ gemäß § 630f BGB und bei der damit korrespondierenden patientenfreundlichen Beweislastregel in § 630h Abs. 3 BGB (s. hierzu bereits *Krüger, urologen.info 2019, 202*). Gemäß § 630f Abs. 2 BGB ist der Behan-

delnde „verpflichtet, in der Patientenakte sämtliche aus fachlicher Sicht für die derzeitige und künftige Behandlung wesentlichen Maßnahmen und deren Ergebnisse aufzuzeichnen“. Zu den „wesentlichen“ Maßnahmen in diesem Sinne gehören wohl medizinisch „notwendige“ Eingriffe im Duktus der bisherigen Überlegungen. § 630h Abs. 3 BGB schließlich sieht Beweiserleichterungen für Patienten vor, wenn „der Behandelnde eine medizinisch gebotene wesentliche Maßnahme und ihr Ergebnis entgegen § 630f Absatz 1 oder Absatz 2 nicht in der Patientenakte aufgezeichnet“ hat. Eine medizinisch „notwendige“ Maßnahme im Sinne der bisherigen Überlegungen ist wohl eine „medizinisch gebotene wesentliche Maßnahme“ im Sinne von § 630h Abs. 3 BGB. Damit schließt sich der Kreis: Weil Leitlinien medizinischer Fachgesellschaften nach dem BGH von normativer Relevanz sind, soweit es um die medizinische Notwendigkeit einer ärztlichen Maßnahme geht, treffen sie zugleich eine – wenigstens mittelbare – Aussage über Inhalt und Reichweite der ärztlichen Dokumentationspflicht gemäß § 630f Abs. 2 BGB und der damit verbundenen patientenfreundlichen Beweislastregel in § 630h Abs. 3 BGB.

Fazit

Damit kann zum Fazit geschritten werden: Wenngleich die BGH-Entscheidung primär um die medizinische Notwendigkeit einer ärztlichen Zwangsbehandlung gemäß § 1906a BGB kreist, ist sie dennoch von – jedenfalls mittelbarer – Bedeutung für den Praxisalltag. Wenn sie nämlich insofern auf Leitlinien medizinischer Fachgesellschaften verweist, tut man sicher gut daran, in vergleichbaren Kontexten ebenso zu verfahren. Ob es Gerichte ebenso sehen, etwa in den vorstehend geschilderten Zusammenhängen, bleibt freilich abzuwarten. ◀

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



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

Alexander-von-Lichtenberg-Preis 2020: "Zukunftswerkstatt" ambulante Urologie

Seit nunmehr 20 Jahren verleihen die Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) und der Berufsverband der Deutschen Urologen e. V. (BDU) den Alexander-von-Lichtenberg-Preis. Ausgezeichnet werden niedergelassene Urologinnen und Urologen, die sich in ihrer täglichen Arbeit um die Qualität der ambulanten Patientenversorgung in besonderer Weise verdient gemacht haben. In diesem Jahr waren zum ersten Mal niedergelassene Urologinnen und Urologen dazu aufgefordert, sich mit ihren außergewöhnlichen und kreativen Zukunftsprojekten zu bewerben, und damit ihr Verständnis von einer medizinischen und gesellschaftlich relevanten Patientenversorgung zu präsentieren. Der von der Firma Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG gestiftete und mit 5.000 Euro dotierte Preis wurde im Rahmen des digital stattfindenden 72. DGU-Kongresses in Leipzig an zwei Bewerber PD Dr. med. Tobias Jäger (Essen) und DM Renee Niemetz (Prenzlau) verliehen.

Die Arbeiten der beiden Preisträger stehen sowohl für die Tradition einer klassischen ambulanten Urologie als auch für den Aufbruch in die Zukunft, z.B. bei der Digitalisierung oder bei der Entwicklung moderner Präventions- und Vorsorgestrategien, lautete die Begründung der unabhängigen

Fachjury. Beide Preisträger tragen mit ihrer engagierten Arbeit dazu bei, dass die ambulante Urologie in der Fachwelt, bei Patienten und in der Öffentlichkeit als eine Fachrichtung mit vielfältigen medizinischen und gesellschaftlich relevanten Aspekten wahrgenommen wird. Das vermittelt gleichzeitig Vertrauen in ihre Zukunftsfähigkeit

Die prämierten Projekte

Mit seinem Präventionsprojekt „Der UPK-Schülertag als Beitrag zur Verbesserung der Jungen- und Männergesundheit und zur Stärkung des urologischen Fachbereiches“ engagiert sich Dr. Tobias Jäger in der Urologischen Praxisklinik Essen (UPK) seit 2012 für die gesundheitliche Aufklärung von männlichen Schülern im Pubertätsalter. Ausgangspunkt für dieses Engagement im Großraum Essen war das Wissen um die geringere Lebenserwartung von Männern im Vergleich zu Frauen. Dies beruht seiner Meinung nach u.a. auch auf der unterschiedlichen Lebensführung und dem Risikoverhalten von Männern, männlichen Jugendlichen und Kindern. Er vermutet einen Zusammenhang zwischen dem Lebenserwartungsunterschied und der gesundheitlichen Erziehung von Jungen. Für den UPK-

Schülertag kooperiert Jäger seit acht Jahren mit Gymnasien in Essen und organisiert dort sogenannte „Schülertage“, zu denen jedes Jahr 60-80 Jungen der 7. Klassen eingeladen werden. Mit dem Ziel, Jungen für Gesundheitsthemen zu sensibilisieren, werden ihnen dort spielerisch und mit Event-Charakter theoretische Kenntnisse und praktische Erfahrungen zur geschlechtsspezifischen Gesundheitsvorsorge und Prävention vermittelt. Gleichzeitig kann sich so der Fachbereich Urologie bei den Jungen als vertrauenswürdiger Ansprechpartner für Gesundheitsfragen im Erwachsenenalter etablieren.

Auch das Konzept „Uro-Onkologie in der urologischen Praxis. Wie kann die Computertechnik uns dabei helfen? Am Beispiel der Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren beim Harnblasen-Ca“ von Dipl. Med. Renee Niemetz fand die Jury auszeichnungswürdig. Am Beispiel der Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren beim Harnblasen-Karzinom, konnte er überzeugend dokumentieren, wie mit dem Anlegen einer speziellen Datei das gezielte Management onkologischer Erkrankungen verbessert und erleichtert werden kann. Mit der Erfassung und tabellarischer Auflistung spezieller Daten zur Therapie – z.B. Patientendaten, Medikation, Nebenwirkungen, Kontraindikationen usw. – kann der behandelnde Urologe bei einer großen Anzahl von Patienten therapeutische Sicherheit erlangen und zusätzlich sehr viel Zeit sparen – eine frapierend einfache und effiziente Lösung für das Disease-Management in der Praxis.

Die Jury des Alexander-von-Lichtenberg-Preises und das Unternehmen Takeda bedanken sich bei allen Teilnehmern für die engagierten Bewerbungen und möchten alle niedergelassenen Urologinnen und Urologen dazu ermutigen, sich auch im nächsten Jahr um den Preis zu bewerben. ◀



Verleihung des Alexander-von-Lichtenberg- Preises an Dipl. Med. Renee Niemetz (2. v. links) und PD Dr. med. Tobias Jäger (nicht anwesend). Es gratulieren Frank Denker, Takeda Pharma (links), Dr. med. Thomas Speck, DGU-Vorstandsmitglied (2. v. rechts) und Prof. Dr. Jens Rassweiler, DGU-Präsident (rechts).

Fortgeschrittenes RCC: Medianes OS von 4 Jahren bei intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil

Im Rahmen des virtuellen ESMO 2020 wurde ein Update der Phase-III-Studie CheckMate 214 über mindestens 48 Monate vorgestellt [1]. Die aktuellen Daten sind konsistent zu früheren Auswertungen der Studie. Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) und intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil lebten unter Nivolumab (OPDIVO®) plus Ipilimumab (YERVOY®) als Erstlinientherapie länger als Patienten unter Sunitinib, sie sprachen auch häufiger auf ihre Therapie an und berichteten zu den meisten Zeitpunkten über eine insgesamt bessere Lebensqualität [1–4].

Medianes Gesamtüberleben um 21,5 Monate verlängert

Die 48-Monats-Daten der Zulassungsstudie CheckMate 214 untermauern die Chance auf Langzeitüberleben für Patienten mit fortgeschrittenem RCC und intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil unter Nivolumab plus Ipilimumab [1]. Nach vier Jahren war noch die Hälfte (50,0%) der Patienten, die mit den beiden Checkpoint-Inhibitoren behandelt wurden, am Leben, während es unter Sunitinib nur noch ein knappes Drittel (35,8%) der Patienten war [1]. Im Median lebten die immunonkologisch behandelten Patienten 48,1 Monate und damit 21,5 Monate länger als die Patienten aus dem Sunitinib-Arm (26,6 Monate). Dies entspricht einer Reduktion des Sterberisikos um 35% [1].

Mediane Ansprechdauer noch nicht erreicht

Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil sprachen häufiger, tiefer und länger auf Nivolumab plus Ipilimumab

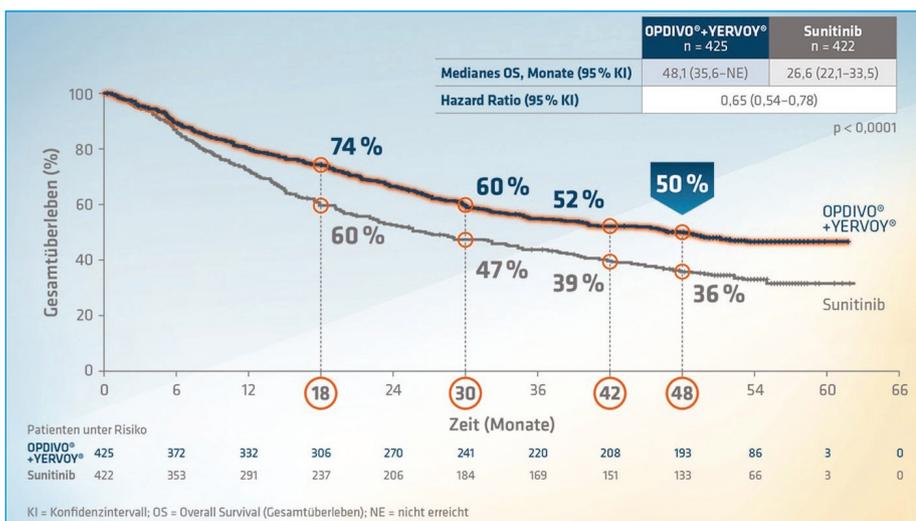
an als auf Sunitinib. Nach Beurteilung eines unabhängigen radiologischen Expertenkomitees (IRRC) sprachen 42% der Patienten auf die Kombinationstherapie an und 27% auf Sunitinib [1]. Der Anteil an Komplettremissionen lag nach Einschätzung des IRRC bei 10% unter Nivolumab plus Ipilimumab (vs. 1% unter Sunitinib) [1]. Zum Zeitpunkt der Auswertung hielt das Ansprechen auf die Checkpoint-Inhibitoren bei knapp zwei Dritteln (65,2%) der Patienten weiter an und auf Sunitinib sprach noch die Hälfte (49,6%) an. Die mediane Ansprechdauer war somit unter Nivolumab plus Ipilimumab noch nicht erreicht und betrug für Sunitinib 19,7 Monate [1].

Insgesamt verbesserte Lebensqualität

Das Verträglichkeitsprofil war nach 48 Monaten vergleichbar mit dem früherer Auswertungen [1]. Behandlungsbedingte Nebenwirkungen von Grad 3/4 traten bei 48% der Patienten unter Nivolumab plus Ipilimumab auf und bei 64% unter Sunitinib [1].

Ihre Lebensqualität (QoL) schätzten die Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil unter einer Behandlung mit Nivolumab plus Ipilimumab zu den meisten Zeitpunkten signifikant besser ein als Patienten aus dem Sunitinib-Arm [4]. Eine Auswertung anhand des Fragebogens FKSI-19 über 193 Wochen zeigte, dass die QoL unter der Checkpoint-Inhibition zunächst nahezu unverändert blieb, während sie sich unter Sunitinib im gleichen Zeitraum teilweise klinisch relevant verschlechtert hatte [4]. Nach einem guten halben Jahr (31 Wochen) schätzten mit Nivolumab plus Ipilimumab behandelte Patienten ihre QoL stets besser ein als zu Therapiebeginn [4].

Die positiven Daten führten zur Aufnahme der Kombination Nivolumab plus Ipilimumab in führende Leitlinien [5–7]. In der deutschen S3-Leitlinie erhält die Kombination den höchsten Empfehlungsgrad für die Behandlung von Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil [5]. Die beiden europäischen Fachgesellschaften EAU und ESMO sprechen in ihren jeweiligen Leitlinien Nivolumab plus Ipilimumab ebenfalls den höchsten Empfehlungsgrad aus [6,7]. ◀



CheckMate 214: Medianes Gesamtüberleben für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risikoprofil unter Nivolumab plus Ipilimumab signifikant um 21,5 Monate verlängert im Vergleich zu Sunitinib (mod. nach [1]).

Referenzen:

- [1] Albiges L, Tannir N, McDermott DF, et al. 2020. Nivolumab + ipilimumab (N+I) vs sunitinib (S) for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC) in CheckMate 214: 4-year follow-up and subgroup analysis of patients (pts) with nephrectomy. ESMO 2020; Abstr. #711P.
- [2] Fachinformation Opdivo®. Aktueller Stand.
- [3] Fachinformation Yervoy®. Aktueller Stand.
- [4] Cella D, Escudier B, Saggi SS, et al. 2020. Time to deterioration in quality of life in previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma in CheckMate 214. ESMO 2020; Poster 714P.
- [5] Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Nierenzellkarzinoms, Langversion 2.0, 2020, AWMF Registernummer: 043/017OL.
- [6] <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma>. Abgerufen am 02.12.2020.
- [7] Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. 2019. Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 30:706-720.

Personalisierte Medizin in der Therapie des Prostatakarzinoms

Signifikant verlängertes Gesamtüberleben mit Olaparib

Prostatakarzinom-Patienten entwickeln in 10-20% der Fälle innerhalb von fünf Jahren ein kastrationsresistentes Prostatakarzinom (CRPC). Etwa 11% von ihnen weisen eine *BRCA1/2*-Genmutation auf. Eine *BRCA2*-Mutation ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko eines high-grade Tumors und einer krebspezifischen 5-Jahres-Überlebensrate von 50-60%. Prof. Dr. Jürgen Gschwend (München) berichtete in seinem Vortrag über die neuen Therapiemöglichkeiten mit dem PARP-Inhibitor Olaparib.

In der 2:1-randomisierten, offenen Phase-III-Studie PROfound wurde der PARP-Inhibitor Olaparib bei PCa-Patienten mit Krankheitsprogress unter einer neuen hormonellen Substanz (NHA), wie Enzalutamid oder Abirateronacetat, nach Wahl des Behandlers, geprüft [1]. Im Vergleich zur erneuten Gabe von Abirateronacetat/Prednison oder Enzalutamid nach Wahl des Prüfarztes konnte mit der Olaparib-Therapie ein signifikanter Vorteil bezüglich des radiologisch nachgewiesenen progressionsfreien Überlebens (rPFS) bei Patienten mit Mutation in den Genen *BRCA1*, *BRCA2* oder *ATM* erreicht werden (primärer Endpunkt).

BRCA1/2-Mutation ist Voraussetzung für Olaparib-Behandlung

Olaparib ist in der EU zugelassen als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem CRPC und *BRCA1/2*-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine NHA umfasste, progredient ist [2]. Die Zulassung für Olaparib beim metastasierten CRPC erfolgte auf Basis einer explorativen Subgruppenanalyse der PROfound-Studie [1]. In die Studie eingeschlossen wurden insgesamt 387 Patienten mit metastasierter, kastrationsresistenter Erkrankung und Alterationen in den Genen *BRCA1*, *BRCA2* oder *ATM* (Kohorte A, n=245) bzw. mit 12 anderen HRR-Alterationen (Kohorte B, n=142).

Olaparib verlängerte das mediane rPFS bei Patienten mit *BRCA1/2*-Mutation um mehr als das Dreifache von 3,0 auf 9,8 Monaten versus erneuter Gabe einer NHA (HR=0,22). Olaparib verlängerte auch das Gesamtüberleben (OS) um median 5,7 Monate von 14,4 auf 20,1 Monate (HR=0,63) (Abb.). Ein Ansprechen wurde bei 44% versus 0% der Patienten beobachtet. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse von Grad ≥ 3 , die bei mehr als 1% der Patienten auftraten, waren Anämie, Übelkeit, Fatigue oder Asthenie, verminderter Appetit und Erbrechen.

Breiter Einsatz bei *BRCA1/2*-Mutation möglich

Olaparib ist in Deutschland nur für Patienten mit *BRCA1/2*-Mutationen zugelassen, daher ist es essenziell, auf diese Mutationen zu testen. Durch den *BRCA*-Test im Tumorgewebe werden somatische sowie Keimbahnmutationen erfasst, wohingegen eine Bluttestung lediglich Keimbahnmutationen detektiert. Da die Anzahl an *BRCA1/2*-Mutationen im Verlauf der PCa-Erkrankung zunehmen kann, sollte bei der Therapieentscheidung nicht auf ältere Tests von Gewebeproben zurückgegriffen, sondern neue Metastasen oder Lymphknotenmetastasen getestet werden, bemerkte Gschwend. Nach Tumorprogress unter einer NHA stehen nur wenige Therapieoptionen zur Verfügung. Bei Patienten mit mCRPC und *BRCA1/2*-Mutation kann auch der PARP-Inhibitor Olaparib eingesetzt werden. Somit ist der Einsatz von Olaparib sowohl bei Patienten nach Hormontherapie im hormonsensitiven oder nicht metastasierten Setting als auch nach Hormontherapie im metastasierten kastrationsresistenten Stadium möglich.

Der diagnostische Test kann durch jeden approbierten Arzt ohne vorangegangene spezielle genetische Beratung initiiert werden, sobald Olaparib aufgrund der klinischen Situation indiziert erscheint. Die Kosten des diagnostischen *BRCA*-Gewebetests sind erstattungsfähig und durch GOP 19453 abgedeckt.

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerbürg

Quelle: Virtuelle Pressekonferenz „Vertrautes neu entdeckt. Erweitertes Indikationsspektrum für Olaparib beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom und metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom“ am 30.11.2020. Veranstalter: AstraZeneca.

Referenzen

- [1] De Bono J, et al. 2020. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 382: 2091-2102
 [2] Fachinformation Lynparza®, Stand: November 2020.

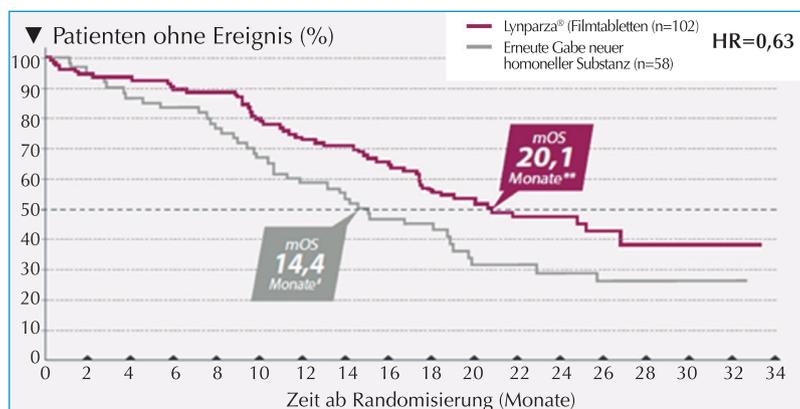


Abb.: Gesamtüberleben (OS) in der PROfound-Studie [1].

Krebs im Alter

Standardisierte Tests können Überleben und Lebensqualität verbessern

Von Tumorerkrankungen sind vor allem ältere und hochbetagte Menschen betroffen. Neben dem Krebs kommen altersbedingt oft funktionale, kognitive und psychische Belastungen und Störungen erschwerend hinzu. Aber alt ist nicht gleich alt. Die Einschränkungen sind sehr unterschiedlich gelagert und ausgeprägt. Für die Ermittlung der Gesamtkonstitution stehen spezifische Tests für ältere Patienten zur Verfügung. Sie unterstützen den Arzt, die Krebstherapie gezielt auf die individuelle Situation des Betroffenen zuzuschneiden. Krebspatienten ab 70 Jahren sollten sich bei den behandelnden Ärzten nach der Möglichkeit einer solchen Testung erkundigen.

Der menschliche Alterungsprozess ist komplex. Physiologische Funktionen von Leber, Niere, Herz und Immunsystem nehmen mit dem Alter ab. Muskel- und Knochenmasse sowie Denk- und Gedächtnisleistungen können sinken. Wie schnell und in welcher Form Menschen altern, ist individuell sehr unterschiedlich. Auch die Fähigkeit, altersbedingte Einschränkungen zu kompensieren, kann von Mensch zu Mensch anders sein. Geriatriische Testverfahren für ältere Patientinnen und Patienten helfen bei der Beurteilung der körperlichen und psychischen Verfassung und decken altersbedingte Probleme auf.

Bessere Behandlungsplanung

Körperlich und geistig fitte ältere Patienten vertragen die Krebstherapie in der Regel besser und leben länger als gebrechliche Patienten. Deshalb ist es wichtig, neben den Besonderheiten des Tumors bei der Ausrichtung der Therapie auch den allgemeinen Gesundheitszustand zu berücksichtigen. Wissenschaftliche Daten zeigen: Standardisierte Tests für Ältere führen bei rund einem Viertel der älteren Kreb-

spatienten zu einer Änderung der Dosis, des Therapieintervalls oder der Therapieform. Wegen des nachweislich positiven Effekts auf Überleben und Lebensqualität wurden sie unter dem Fachbegriff „geriatriisches Assessment“ in die onkologischen Leitlinien aufgenommen. Trotz dieser Empfehlungen werden sie allerdings noch zu selten eingesetzt.

Was wird getestet?

Zunächst erfolgt eine Art Schnelltest, auch als geriatriisches Screening bezeichnet. Abgefragt werden Nahrungsaufnahme und Gewichtsverlust in den letzten drei Monaten, BMI, Alter, die Fähigkeit vom Bett oder Stuhl aufzustehen und nach draußen zu gehen. Es wird dokumentiert, wie viele Medikamente der Patient einnimmt und ob psychologische Probleme vorliegen. Außerdem wird er gebeten, seinen Zustand – im Vergleich zu Gleichaltrigen – selbst einzuschätzen. Anhand des Ergebnisses wird entschieden, ob eine detaillierte Alters-Diagnostik benötigt wird. Ist dies der Fall, werden weitere Tests durchgeführt. Sie beurteilen zum Beispiel die Bewältigung des Alltags wie Ankleiden, Telefonieren oder das Regeln von Bankgeschäften. Weitere Themen sind körperliche, geistige und psychische Gesundheit sowie das soziale Umfeld.

Vorteile für den Patienten?

Krebsspezifische Behandlungen wie Operationen, Chemotherapie, Immun- und Strahlentherapie belasten ältere Patienten und Patientinnen in besonderem Maße. Mithilfe der Tests lässt sich abschätzen, über welche „persönlichen Reserven“ ältere Krebspatienten verfügen, um eine geplante Krebsbehandlung erfolgreich zu bewältigen. Je nach individuellem Zustand kann die Therapie bestmöglich angepasst,

Über- oder Untertherapie vermieden werden. Auch die Kommunikation zwischen Arzt und Patient profitiert von den Tests: Bei der gemeinsamen Behandlungsplanung können altersbedingte Probleme, aber auch persönliche Werte und Ziele benannt werden. Das schafft Vertrauen und gibt Raum für Fragen etwa zu Heilbarkeit, Lebenserwartung und Lebensqualität. ◀

Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, www.dkfz.de

nmCRPC

Darolutamid reduziert das Sterberisiko

Der Androgen-Rezeptor-Inhibitor Darolutamid verzögert die Metastasenbildung bei Patienten mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC) bei gleichzeitigem Erhalt ihrer Lebensqualität. Die finale Datenanalyse der Zulassungsstudie ARAMIS, die beim diesjährigen ASCO 2020 von Prof. Karim Fizazi vorgestellt wurde, bestätigt den positiven Trend auch in Bezug auf die Gesamtüberlebensrate, ohne das Nebenwirkungsrisiko relevant zu erhöhen.

Die 3-Jahres-Überlebensrate betrug im Darolutamid-Arm 83 % versus 77 % im Kontrollarm (31% Sterberisiko-reduktion; Hazard Ratio 0,69; $p < 0,003$).

Die aktuelle Datenanalyse bestätigt auch das geringe Risiko für unerwünschte Ereignisse, die im Zusammenhang mit dem zentralen Nervensystem auftreten können, wie z.B. geistige und kognitive Beeinträchtigungen. Auch die Zeit bis zum Auftreten tumorbedingter Schmerzen hat sich von 25,5 auf 40,3 Monate verlängert (HR 0,69; $p < 0,001$). Die erste Chemotherapie und das Auftreten erster skelettaler Ereignisse wurden ebenfalls signifikant hinausgezögert (HR 0,58; $p < 0,001$; HR 0,48; $p = 0,005$).

Darolutamid (Handelsname: Nubeqa®) wurde bereits im März 2020 zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC) und mit hohem Risiko für die Entwicklung von Metastasen, zugelassen. Das metastasenfremde Überleben in der ARAMIS-Studie lag bei 40,4 Monaten unter Darolutamid plus ADT gegenüber 18,4 Monaten unter Placebo plus ADT ($p < 0,001$). mk ◀

Quelle: Virtuelles Media Briefing „Prioritizing overall survival without compromising quality of life in men with nmCRPC: New ARAMIS trial results“, 29. Mai 2020; Veranstalter: Bayer Vital.

Fortgeschrittene Prostatakarzinome: Prioritäten setzen!

Bei den diesjährigen ASCO und ESMO wurden aktuelle Daten zu Apalutamid und Abirateron präsentiert. Vor dem Hintergrund der bereits vorhandenen Daten zur Sequenztherapie bei fortgeschrittenen Prostatakarzinomen stellten die vortragenden Experten auf eine Pressekonferenz Janssen-Cilag fest, dass diese Therapie aus einer Abfolge von Apalutamid und Abirateron bestehen kann. Das Spektrum von Behandlungsoptionen beim fortgeschrittenen PCa ist jedoch in den letzten Jahren breiter geworden und die Entscheidungen hinsichtlich der besten Sequenztherapie stellt die behandelnden Ärzte zunehmend vor Herausforderungen.

PD Dr. Hendrik Suttman (Hamburg) stellte klar, dass Apalutamid (Erleada®) zur Behandlung des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (nmCRPC, M0CRPC) mit hohem Risiko für die Entwicklung von Metastasen und zur Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) zugelassen ist. Die finale Auswertung der SPARTAN-Studie zeigte eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens unter Apalutamid/ADT im Vergleich zu Placebo/ADT (73,9 Monate vs. 52,8 Mona-

te; Cross-over-Auswertung). Darüber hinaus verlängerte sich unter Apalutamid die Zeit bis zum Beginn der Chemotherapie und bis zum symptomatischen Progress, führte Suttman aus. Die Überlebensverlängerung war statistisch signifikant, sie betrug gegenüber Placebo sogar 21,1 Monate. Trotz des längeren Beobachtungszeitraums wurden keine neuen Sicherheitsmerkmale unter dem Androgenrezeptor-Inhibitor beobachtet.

„Apalutamid ist beim Hochrisiko-M0CRPC bzw. mHSPC von Folgetherapien wie z.B. mit Abirateron/P nicht kompromittiert und stellt für Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom eine wichtige Behandlungsoption dar“, sagte Suttman.

Prof. Thomas Steuber (Hamburg) ergänzte aktuelle Daten vom ASCO und ESMO zu Abirateron (Zytiga®) in der Erstlinientherapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms. In einer französischen Registerstudie mit 716 Patienten wurde Abirateron versus Docetaxel in der Erstlinie verglichen. Das mediane OS unter Abirateron betrug 25,5 Monate, unter Docetaxel wurden nur 18,5 Monate erzielt. „Hier scheint der alleinige Therapiebeginn einen Unterschied zu machen zugunsten einer Erstlinientherapie mit Abirateron“, sagte Steuber. Dabei stellt sich die Sequenztherapie so dar,

dass man in der Erstlinie mit Abirateron/P starten kann und in der Zweitlinie Enzalutamid oder Docetaxel einsetzen kann oder aber mit Enzalutamid in der Erstlinie startet und dann in der Zweitlinie Abirateron/P oder Docetaxel anbietet. Startet man mit Docetaxel kann man in der Zweitlinie auf Abirateron/P, Enzalutamid oder Cabazitaxel zurückgreifen.

In einer US-amerikanischen Kohortenstudie mit ca. 5.000 Patienten war Abirateron die am häufigsten angewendete Substanz in der Erstlinie gefolgt von Enzalutamid in der Zweitlinie. Weitere Meta-Analysen belegen, fuhr Steuber fort, dass konsistent die Sequenz Abirateron-Enzalutamid besser funktioniert als die Sequenz Enzalutamid-Abirateron (PSA-PFS 19,3 Monate vs. 15,2 Monate; Zeit bis zum 2. Progress 15,0 vs. 10,3 Monate). Gemäß der EAU-Leitlinie gibt es für den Fall, dass die antihormonelle Sequenztherapie die einzige Option ist, aufgrund erster prospektiver Cross-Over-Daten Hinweise für Abirateron/P gefolgt von Enzalutamid als bevorzugte Wahl. ◀

Dr. med. Nana Mosler, Leipzig

Fachpressekonferenz online anlässlich ASCO und ESMO 2020 „ERLEADA® und ZYTIGA® in der Sequenztherapie von fortgeschrittenen Prostatakarzinomen“ am 28.10.2020, Veranstalter: Janssen-Cilag GmbH.

biolitec®

Minimal-invasive Lasertherapien in der Urologie

Neben der bewährten minimal-invasiven Lasertherapie LIFE bei BPH können die vielfältigen und variablen Lasersysteme der biolitec® auch in anderen Bereichen der Urologie angewendet werden. Sowohl die LEONARDO®-Lasengeräte als auch die speziell entwickelten und mit allen Lasengeräten kombinierbaren Laserfasern bieten exzellente Schneid- und Koagulationseigenschaften bei gleichzeitiger Schonung umliegender Gewebes.

Die speziell für die Prostatabehandlung entwickelten Laserfasern TWISTER und XCAVATOR® ermöglichen eine akkurate und gewebeschonende Behandlung. Dank der vergrößerten Kontaktfläche und der speziellen Beschichtung an der Faser-

spitze wird neben der maximierten Präzision auch eine sehr schnelle Ablation gewährleistet. Der Kontaktmodus der Fasern minimiert die Koagulationszone auf weniger als 1 mm, so werden die Blase und das umliegende Gewebe geschont. Die Wahrscheinlichkeit auf Komplikationen und Folgeerscheinungen wie retrograder Ejakulation, Inkontinenz und sexueller Dysfunktion wird minimiert.

Bei Nierenteilresektionen, Nierenbeckentumoren und Strikturen führen die Schneid- und Koagulationseigenschaften der technisch ausgereiften biolitec®-Laserfaser Bare Fiber mit unterschiedlichen Faserdurchmessern sowie Faserspitzen zu lediglich minimalen Blutungen, einer wirksamen Gewebekoa-

gulation, Hämostase und äußerst geringen parenchymalen Schädigungen. Die Bare-Fasern können sogar zur äußeren Behandlung von Condylomen angewendet werden.

Durch die Kombinationsmöglichkeit der beiden Wellenlängen 980 nm und 1470 nm des Dioden-Lasergerätes LEONARDO® DUAL 200 wird die optimale Absorption in Wasser und Hämoglobin erreicht.

Die minimal-invasiven Lasertherapien der biolitec® können unter Spinalanästhesie durchgeführt werden und sind auch für Risikopatienten, für die eine Operation unter Vollnarkose nicht in Frage käme, geeignet. ◀

Quelle: biolitec AG

Prof. Dr. Stephan Roth

Blase gut - Alles gut

Ist die Blase gesund, verschwenden wir keinen Gedanken an sie. Macht sie Probleme, ändert sich das schlagartig: Dann bestimmt das Organ unser Leben. Sei es, weil man ständig auf Toilette muss oder Schmerzen hat. Trotz der großen Einschränkungen im Alltag reden die meisten Menschen nur sehr ungern über ihre Beschwerden. Herzrhythmusstörungen oder Bluthochdruck sind gesellschaftsfähige Themen, die Blase nicht. Aus dieser Tabuzone will Prof. Dr. Stephan Roth das Organ nun befreien. „Die Blase ist ein geniales Speicherorgan. Und es gibt so viel Spannendes und Neues über ihre Erkrankungen und die Therapien zu berichten. Das wissen oft sogar Experten nicht“, sagt der Direktor der Klinik für Urologie und Kinderurologie am Helios Universitätsklinikum Wuppertal und Lehrstuhlinhaber für Uro-

logie an der Universität Witten/Herdecke. Der BlasenExperte will mit seinem Buch das Organ ins rechte Licht rücken.

Ein leidenschaftliches Plädoyer für die Blase

Die Lektüre bringt Spannendes an den Tag. Warum plätscherndes Wasser tatsächlich Harndrang auslöst oder warum wir auf der Stelle treten, wenn wir müssen, aber nicht können... Wer Probleme mit der Blase hat, findet Antworten auf alle Fragen. „Ich möchte, dass sich die Betroffenen im Sinne einer Selbstfürsorge über ihre Beschwerden informieren und unverkrampft damit umgehen. Sie sollen in der Lage sein, beim Arzt die richtigen Fragen zu stellen und vernachlässigte Schritte anzuregen“, erklärt Prof. Roth. Denn oft ist es eben nicht mit einer



Prof. Dr. med. Stephan Roth, „Blase gut – alles gut, Ihr Navigator für das Herz im Unterleib bei Entzündungen, Inkontinenz, Harndrang & Co.“, Books on Demand, ISBN 9 783752 668674, 14,99 Euro.

schnellen Therapie getan, sondern es müssen mehrere Ansätze kombiniert werden. Dann bekommen Patient und Arzt so weit verbreitete wie belastende Probleme wie ungewollten Urinverlust beim Husten, immer wiederkehrende Blasenentzündungen oder das Blitzpinkeln in den Griff. ◀

urologen.info

18. Jahrgang 2020

www.andrologen.info

www.urologen-infoportal.de

Herausgeber:

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

Redaktion:

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

Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:

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

Verlag:

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

IT-Technik:

D. Machein
www.securait.de

Wissenschaftlicher Beirat:

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

Druckauflage: 4 600



LA-MED

Lektorat:

Martin Werner

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten vom 01.01.2020

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

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

Hinweis

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

ISSN: 2196-4874

Anzeige