

In dieser Ausgabe:

Nierenkrebs

Neues Risiko-Scoring-System in der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren

Klinische Real-World-Eindrücke mit Immuncheckpoint-Inhibition in der Zweitlinie

Roboterassistierte radikale Nephroureterektomie

Prostatakrebs

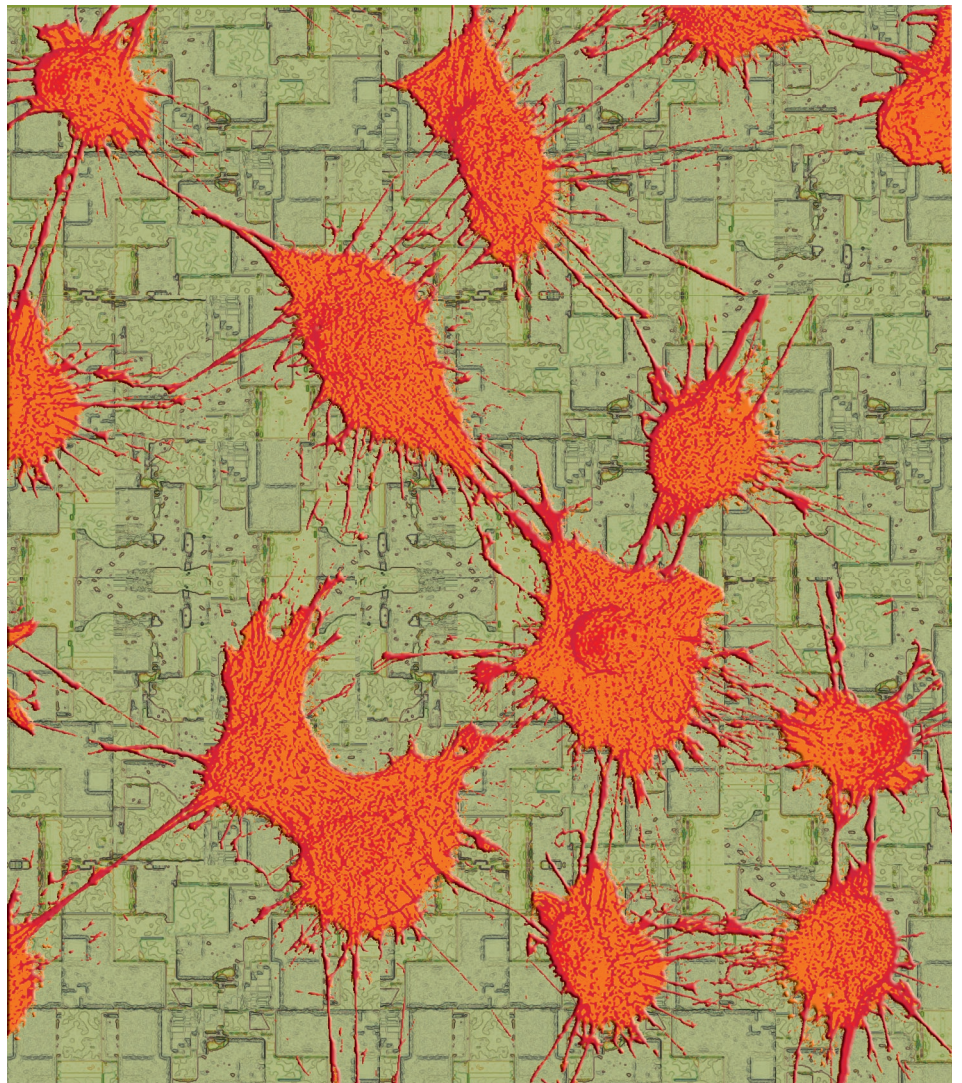
Androgendeprivationstherapie: Kein Schutz vor einer Infektion mit SARS-CoV-2

Prognostische Bedeutung der ESRP-Expression

Andrologie

Testosteronbehandlung kann bei prädiabetischen Männern einen Diabetes vermeiden

COVID-19: Schwerer Krankheitsverlauf mit Testosteronmangel assoziiert



URO-ONKOLOGIE

- 4-21 Analyse der operativen Ergebnisse für roboterassistierte radikale Nephroureterektomie (RARNU)
- Metastasiertes Nierenzellkarzinom
- Neuartiges Risiko-Scoring-System bei der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren
- Metastasiertes Nierenzellkarzinom
- Klinische Real-World-Eindrücke mit Immuncheckpoint-Inhibition in der Zweitlinie
- Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom
- Aktualisierte Überlebensdaten zum Effektivitätsvergleich Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib

Urothelkarzinom

- Fortgeschrittenes Urothelkarzinom
- Real-World-Studie – Performance-Status und die Behandlungsergebnisse mit Immuncheckpoint-Inhibitoren
- Radikale Zystektomie
- Prophylaktisches Netz zur Vermeidung parastomaler Hernien nach Ileum-Conduit
- Nicht-muskelinvasiver Blasenkrebs: Intensive Chemoresektion versus adjuvante intravesikale Instillationen

Prostatakarzinom

- Androgendeprivationstherapie: Kein Schutz vor einer Infektion mit SARS-CoV-2
- Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs
- Nützlichkeit von AR-V7-Positivität in zirkulierenden Tumorzellen als Hilfe bei der Therapieentscheidung
- Mismatch-Reparatur-defizienter Prostatakrebs
- Ansprechverhalten auf PD-1-Blockade und Standardtherapien
- Prostatakrebs: Erhöhte Expression epithelialer Spleißregulationsproteine als Indikator einer ungünstigen Prognose

ANDROLOGIE

- 22-27 Behandlung prädiabetischer, übergewichtiger Männer mit Testosteron hilft einen Typ-2-Diabetes zu vermeiden oder rückgängig zu machen
- Testosteron bei Männern mit chronischem Schmerzsyndrom
- Diätformen und Testosteron
- Fettarme Ernährung nicht für alle Männer empfehlenswert
- Testosteron: Gemütsverfassung, Auftreten und Lebensqualität
- COVID-19: Schwere des Krankheitsverlaufs mit Testosteronmangel assoziiert

PHARMAFORUM / Meldungen / NEWS

- 28-35 Intravesikales Oxybutynin – Eine zusätzliche Alternative bei neurogener Detrusorüberaktivität
- Digitaler Kongress der Andrologen
- 35 Impressum

Analyse der operativen Ergebnisse für roboterassistierte radikale Nephroureterektomie (RARNU)



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

David Kajaia¹, Benjamin Hager¹, Stefan Kliebisch¹, Karl Weingärtner¹,
Ruth Seggwiß-Bernhardt², Vahudin Zugor¹

¹Klinik für Urologie, Kinderurologie und roboterassistierte minimalinvasive Urologie, Sozialstiftung Bamberg, Bamberg

²Medizinische Klinik V, Hämatologie und Internistische Onkologie, Sozialstiftung Bamberg, Bamberg

Einleitung

Die Urotheltumore werden in den Industrieländern nach Prostatakarzinom, Mammakarzinom, Bronchialtumoren und intestinalen Tumoren als vierthäufigste maligne Erkrankung angegeben. Das Urothelkarzinom des oberen Harntrakts ist mit einem Anteil von 5-10% und einer jährlichen Inzidenz von fast zwei Fällen pro 100.000 Einwohner seltener als das Urothelkarzinom der Harnblase. Es hat allerdings eine schlechtere Prognose. So haben zwei Drittel der Patienten mit Urothelkarzinom des oberen Harntrakts zum Zeitpunkt der Diagnose eine invasive Erkrankung. Bei circa 10% der nephroureterektomierten Patienten werden Lymphknotenmetastasen diagnostiziert.

Ätiologie:

Für die Entstehung von Urothelkarzinomen des oberen Harntraktes gelten zum größten Teil die gleichen ätiologischen Faktoren wie für das Urothelkarzinom der Harnblase.

Als wichtigster Risikofaktor Für Urothelkarzinome gilt die Inhalation von Tabakrauch. Genetische Faktoren konnten ebenfalls ermittelt werden. Vor allem bei Urothelkarzinom-Patienten unter 60 Jahren wurden Genmutationen häufiger festgestellt. So sind familiär gehäufte Urothelkarzinome des oberen Harntraktes mit hereditären nichtpolypösen kolorektalen Karzinomen assoziiert.

Symptomatik:

Führendes klinisches Symptom ist die Makrohämaturie. Sie stellt in

zwei Drittel der Fälle das initiale und in drei Viertel der Fälle das einzige Symptom dar. Flankenschmerzen kommen etwa bei einem Drittel der Patienten vor. Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und Leistungsabfall finden sich eher selten und stellen die Symptome eines weit fortgeschrittenen Tumorerleidens dar.

Diagnostik:

Der Goldstandard zur Diagnostik des Urothelkarzinoms des oberen Harntraktes ist die Computertomographie (CT) mit einer urographischen Phase. Hierfür wurde eine Sensitivität von 92% und Spezifität von 93% ermittelt (Abb. 1).

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist der CT unterlegen und den Patienten vorbehalten, die eine eingeschränkte Nierenfunktion, eine Indikation zur Reduktion der Strahlenbelastung oder eine Allergie auf jodhaltige Kontrastmittel haben. Außerdem kann eine MRT bei in der CT unklaren Läsionen des oberen Harntraktes als ergänzende bildgebende Methode in Erwägung gezogen werden.

Bei der Diagnostik eines Urothelkarzinoms des oberen Harntraktes ist eine Urethrozystoskopie zum Tumorausschluss unabdingbar.

Eine Ureterorenoskopie mit Probenbiopsie und selektiver Urinzytologieabnahme können helfen, Läsionen zu detektieren, die in der Schnittbildgebung nicht diagnostiziert werden konnten.

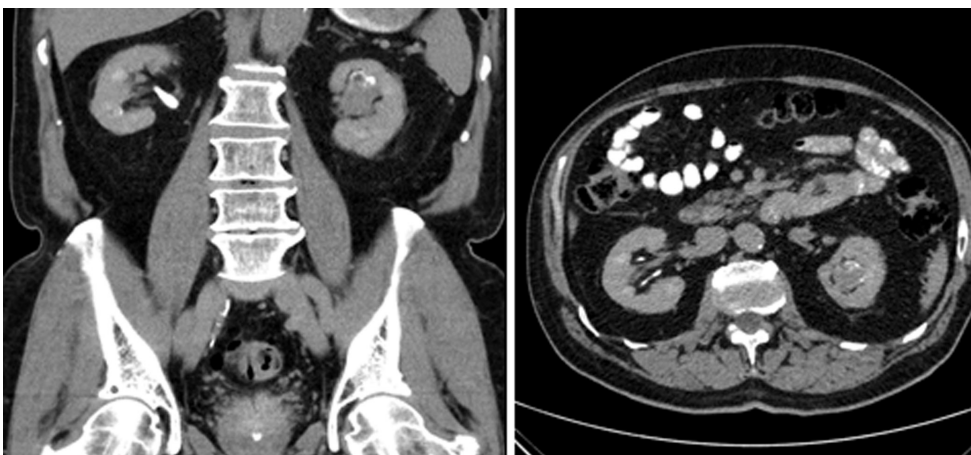


Abb. 1: Computertomographie mit Kontrastmittel: V.a. Urothelkarzinom links mit in das Nierenbecken hereinragenden Tumorzapfen mit reduzierter Kontrastmittelausscheidung in der Ausscheidungsphase.

Eine weitere diagnostische Option zur Detektion der Urothelkarzinome des oberen Harntrakts ist die retrograde Ureteropyelographie, die allerdings eine Sensitivität von 75-80% aufweist (Abb. 2 + 3).

Zum Ausschluss von Fernmetastasen wird ergänzend zum CT-Abdomen, eine Computertomographie des Thorax durch die Leitlinien empfohlen.

Operative Therapie

Eine nierenerhaltende Therapie kann bei low-risk Tumoren oder bei Imperativer Indikation wie z.B. Einzelniere angeboten werden. Bei high-grade Tumoren und imperativer Indikation für eine organerhaltende Therapie kann diese bei Tumoren im distalen Ureter erfolgen.

Bei nierenerhaltender Therapie kommen verschiedene Behandlungsoptionen in Frage. Bei distalen Harnleitertumoren kann eine partielle Ureterresektion und Harnleiterneueinpflanzung erfolgen. Low-grade Tumore können ureterorenoskopisch oder perkutan-nephroskopisch durch eine Ablation (Resektion, Laserablation) behandelt werden. Eine komplette Tumorentfernung ist dabei essentiell.

Die offene radikale Nephroureterektomie (RNU) mit Entfernung

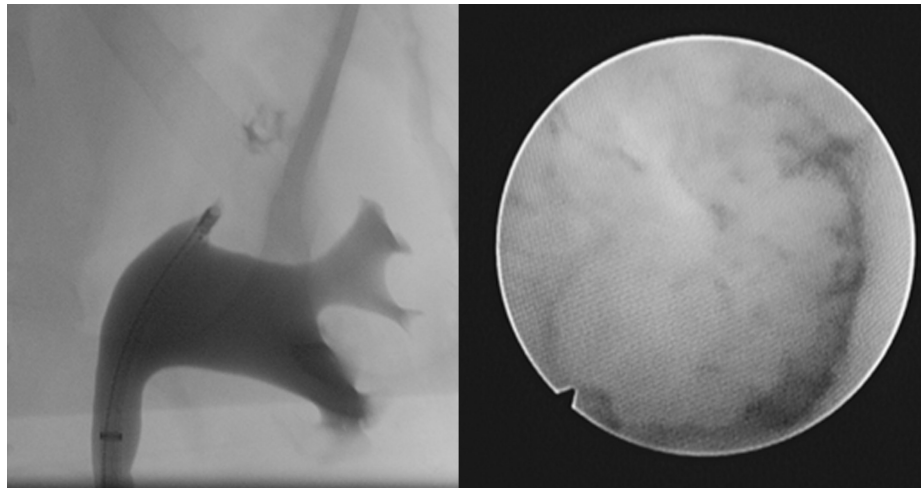


Abb. 2: Retrograde Ureteropyelographie und flexible URS Nachweis von Urothelkarzinom in der oberen Kelchgruppe.

einer Blasenmanschette ist die empfohlene Therapie bei high-risk Urothelkarzinomen des oberen Harntraktes ohne Fernmetastasierung ungeachtet der Tumorlokalisation. Bei muskelinvasiven Tumoren empfiehlt die EAU (European Urological Association) zusätzlich eine regionäre Lymphadenektomie durchzuführen (Abb. 4).

Die Blasenmanschettentfernung senkt das Rezidivrisiko in diesem Bereich und in der Harnblase und wird von den Leitlinien ebenfalls empfohlen. Verschiedene alternative Techniken der Harnlei-

terresektion, wie Harnleiterstripping oder transurethrale Resektion des Ostiums konnten nicht zeigen, dass sie der vollständigen Resektion der Blasenmanschette überlegen oder gleichwertig sind. So zum Beispiel nach transurethraler Resektion des Ostiums zeigten sich vermehrt Rezidivtumore der Harnblase.

Die erste laparoskopische Nephroureterektomie wurde 1991 durchgeführt. Nach der Entwicklung der roboterassistierten Laparoskopie wurden roboterassistierte Operationstechniken zur Behandlung des Urothelkarzinoms des oberen Harntraktes entwickelt. So erfolgte im Jahre 2004 die erste roboterassistierte, bilaterale Heminephroureterektomie mit einem da Vinci System und seit Oktober 2018 werden auch in der Bamberger Klinik roboterassistierte Operationstechniken zur Behandlung des Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts eingesetzt.



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

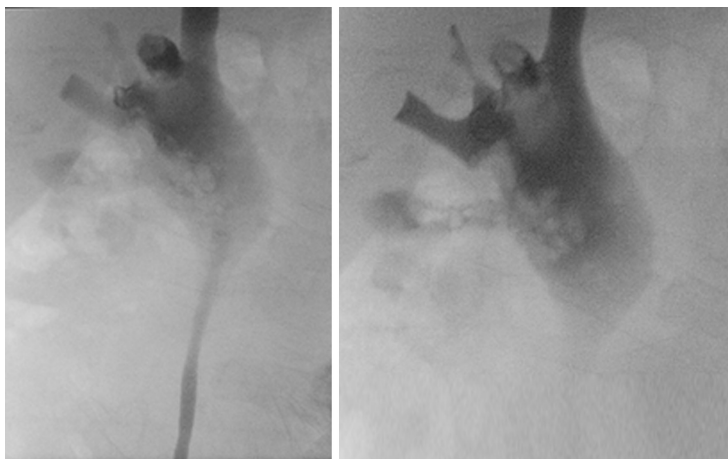


Abb. 3: Retrograde Ureteropyelographie mit typischen Kontrastmittelaussparungen bei Urothelkarzinom des Nierenbeckenkelchsystems.

Methoden

In dieser retrospektiven Arbeit haben wir die operativen Ergebnisse von Patienten mit Urothelkarzinom des oberen Harntrakts untersucht, die durch eine radikale roboterassistierte Nephroureterektomie mit

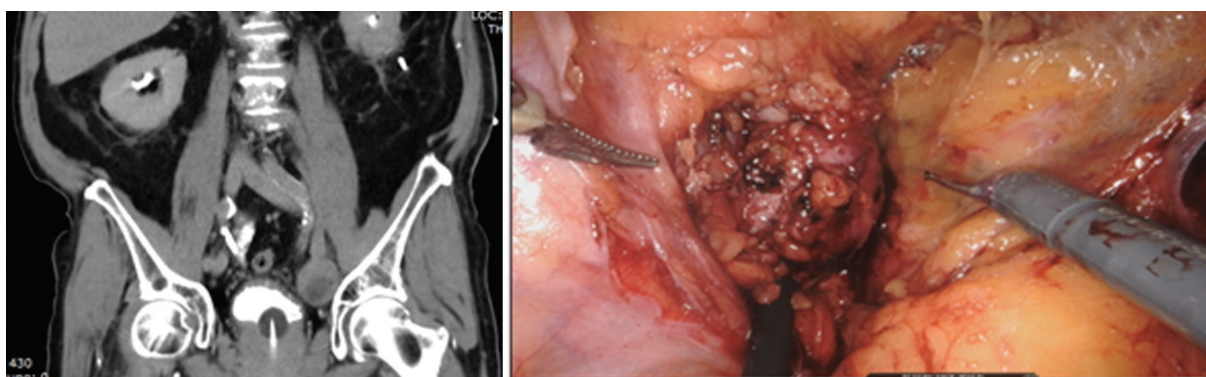


Abb. 4: Pelvine Lymphadenektomie links bei Patienten mit Urothelkarzinom des distalen Harnleiters mit einer Lymphknotenmetastase.

Entfernung der Blasenmanschette in unserer Klinik behandelt wurden. Es konnten insgesamt dreizehn den unten genannten Kriterien entsprechende Patienten ermittelt werden. Folgende Parameter wurden erfasst: Alter, Geschlecht, ASA-Score (Klassifizierung von Patienten für chirurgische Eingriffe der American Society of Anesthesiologists), Body Mass Index, Seite, Tumorlokalisation im oberen Harntrakt, Einnahme von Antikoagulantien, vorausgegangene Operationen, intra- und postoperative Komplikationen mit Erfassung nach der Clavien-Din-

do-Klassifikation, Operationsdauer (Schnitt-Naht-Zeit), prä- und postoperativer Hämoglobin(Hb)-Verlauf, Transfusionen, C-reaktives Protein (CRP) in den ersten 5 postoperativen Tagen, die stationäre Aufenthaltsdauer und Histologie.

Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug 71 (57-81) Jahre, bei acht Patienten war der Tumor links lokalisiert und bei fünf rechts, neun Patienten waren männlich und vier weiblich, ein Patient hatte eine Medikation mit Marcumar, was präoperativ zugunsten von einem niedermolekularen Heparin pausiert

wurde, drei weitere Patienten erhielten eine Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS, diese Medikation wurde allerdings nicht abgesetzt, vier Patienten wurden durch die Anästhesisten im Hause in ASA-Kategorie III eingestuft, sieben in II und zwei in I. Eine Patientin hatte eine offene Hysterektomie in der Vorgeschichte, eine Leistenherniotomie mit Netzeinlage auf der tumortragenden Seite und Appendektomie, zwei Patienten erhielten in der Vorgeschichte transabdominale Operationen, wie Laparotomie mit Teilresektion des Dünndarms bei

Tab. 1: Präoperative Voraussetzungen

Alter	Geschlecht	ASA	BMI	Seite	Lokalisation	Antikoagulation	Voroperationen
57	m	3	34	re	NBKS	0	Sigma-Resektion
79	m	2	25	re	NBKS	0	CHE
61	w	1	21	li	NBKS	0	0
75	m	3	44	li	mUR, dUR	0	0
79	w	2	27	li	NBKS	0	Dünndarmresektion
81	w	3	28	li	NBKS, mUR	Marcumar	0
63	m	2	25	re	NBKS	ASS	0
76	m	2	27	li	dUR	0	LHE li, AE
60	m	1	26	li	NBKS, dUR, pUR	0	0
57	m	2	27	re	NBKS	0	0
79	w	2	27	re	NBKS	0	HE
80	m	3	28	li	NBKS	ASS	0
77	m	2	27	li	NBKS	ASS	0

Abkürzungen: CHE: Cholezystektomie; LHE: Leistenherniotomie; HE: Hysterektomie; AE: Appendektomie; NBKS-Nierenbeckenkelchsystem; dUR: distaler Ureter; mUR: mittlerer Ureter; pUR: proximaler Ureter; ASA: American Society of Anesthesiologists; BMI: Body Mass Index.

Anzeige

Ileus und Sigmaresektion bei stenosierender Sigmadivertikulitis. Bei neun Patienten befand sich der Tumor im Nierenbeckenkelchsystem. Zwei Patienten hatten Tumore sowohl in Nierenbeckenkelchsystem als auch im Ureter und weitere zwei nur im Ureter (Tab. 1).

Nach Auswertung der Operationsergebnisse (Tab. 2) zeigte sich die mittlere Operationszeit von 193 (108-257) Minuten; der mittlere postoperative Hämoglobinabfall betrug 2,3 (0,3-7,3) g/dl; zwei Patienten bekamen Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten; die mittlere Hospitationsdauer betrug neun (6-29) Tage, ein Patient wurde notfallmäßig bei Nachblutung im Bereich der Nierenloge roboterassistiert revidiert, ein weiterer Patient musste bei Bridenileus ebenfalls revidiert werden, bei einem infizierten Hämatom im Bereich der Nierenloge wurde bei einer Patientin eine Drainage eingelegt. Alle drei Patienten mit Grad-III-Komplikationen nach Clavien Dindo haben eine blutverdünkende Medikation eingenommen,

eine Marcumar und zwei ASS. Der durchschnittliche CRP-Wert betrug 8,97 (3,36-15,4) mg/dl. In der histologischen Untersuchung zeigte sich bei sechs Patienten ein muskelinvasives Wachstum (pT2-pT3). Nur ein Patient hatte einen zirkulären tumorpositiven Resektionsrand bei einem pT3 Urothelkarzinom des distalen und mittleren Ureters.

Operationstechnik

Perioperativ erfolgt die Einzelgabe eines Breitspektrumantibiotikums und Einlage eines transurethralen Harnblasenkatheters. Überstreckte Seitenlagerung des Patienten, steriles Abwaschen und Abdecken.

Mini-Laparotomie circa 2 cm kranial des Umbilicus und Einbringen des Kameratrokars, Gasinsufflation und Erzeugung eines Kapnoperitoneums. Einbringen von weiteren drei DaVinci-Arbeitstrokaren, sowie eines 12 mm und eines 5 mm Assistenz-Trokars. Medialisieren des Colons durch Inzision entlang der Toldt'schen Linie. Nach Aufsuchen

des Harnleiters im Retroperitonealraum wird dieser freigelegt und angezügelt. Identifikation und Freipräparation der Niere. Freipräparation der gesamten Niere durch Lösen des perirenal Fettgewebes bis Gefäßstiel identifiziert und vollständig freipräpariert werden kann. Die Nierenarterie und die Nierenvene werden mittels Hem-o-lok-Clip versorgt und anschließend durchtrennt. Die Nebenniere wird falls möglich geschont. Danach wird der Ureter so weit wie möglich nach caudal freipräpariert. Bei gegebener Indikation erfolgt eine Lymphadenektomie. Ausgiebige Kontrolle auf Bluttrockenheit, auch unter Niederdrucksimulation. Anschließend wird der Roboter abgedockt. Um die Seitenlagerung aufzuheben und eine Rückenlagerung zu erreichen wird der Tisch anschließend auf die tumortragende Seite gekippt und der Patient in Kopftieflage gelegt. Der Roboter wird erneut angedockt und der Harnleiter bis zur Harnblase verfolgt. Nach Auffüllen der Harnblase über den transureth-

Tab. 2: Ergebnisse

Op-Dauer (min)	Stat. Aufenthalt (Tage)	HB-Abfall (g/dl)	CRP mg/dl	Komplikationen (Clavien-Dindo)	Transfusionen	Histologie
257	8	7,3	11,23	0	0	pTa-G2 (high grade), pTis-G3
108	7	1	7	0	0	pT3-G3, L0, V0, Pn0, R0
183	14	5,1	3,26	0	2	pT3-G3, L1, V0, Pn1, R0
203	8	2	10,22	II	0	pT3, G3, L0, Vx, Pn0, R1 (zirkulär)
205	6	0,6	nb	0	0	pT3-G3, L1, V1, R0
178	29	0,3	12,88	IIIa	0	pT1-G2, V0, L0, pNX, R0 (NBKS), pTa-G2 (UR)
165	7	6,1	11,63	IIIb	1	pT2-G3, L0, V0, Pn0, R0
179	7	1,1	4,95		0	pT1-G2, L0, V0, Pn0, R0
177	7	1,1	nb	0	0	pTis, R0 (NBKS), pTa-G2, R0 (pUR), pTis, R0 (dUR)
178	7	0,8	nb	0	0	pT1-G3, L0, V0, Pn0, R0
192	6	1,8	4,82	0	0	pT3-G3, L0, V1, Pn0, R0
197	8	1,1	8,37	IIIb	0	pT1-G3, L0, V0, Pn0, R0
222	8	2,8	15,4	0	0	pTa, G2 und pTis, R0

Abkürzungen: CRP 5d: durchschnittlicher CRP-Wert gemessen in mg/dl innerhalb von ersten fünf postoperativen Tagen, Hb-Abfall(g/dl): postoperativer Hämoglobinwertabfall, nb: nicht bekannt.

Anzeige



Abb. 5: Zystogramm mit seitengedrehten Aufnahmen zum Ausschluss einer Extravasation nach roboterassistierter radikaler Nephroureterektomie links.

ralen Harnblasenkatheter werden Haltenähte an der Harnblase gesetzt. Danach erfolgt die Resektion des Harnleiters mitsamt Harnleiterostium und Blasenmanschette. Die Harnblase wird zweischichtig mit einem V-loc-Faden verschlossen. Erneutes Auffüllen der Harnblase über einen transurethralen Harnblasenkatheter zur Überprüfung auf Dichtigkeit. Die Niere wird mitsamt Harnleiter in einen Beugebeutel verbracht und der Faden des Beutels aus dem Trokar ausgeleitet. Einlage von zwei Robinson-Drainagen 20 Charr., eine im Bereich der Nierenloge und eine im kleinen Becken. Annaht der Drainagen. Entfernung des gesamten Instrumentariums unter Sicht. Schnitterweiterung zur Bergung des Präparats. Entfernung des gesamten Instrumentariums unter Sicht und schrittweiser Wundverschluss. Das Anlegen eines Verbandes beendet den operativen Eingriff.

Postoperativer Ablauf

Alle Patienten bekommen eine Bedarfsanalgesie. Die Schmerzen werden nach NRS (Numerische Rating-Skala) täglich mindestens dreimal abgefragt. Eine suffiziente Analgesie wurde bei den meisten Patienten mit 50 mg Palexia bis zum zweiten postoperativen Tag erreicht, danach erhielten die Patienten 500-1000 mg Metamizol als Bedarfsanalgesie.

Am ersten postoperativen Tag erfolgt eine Routinelaborkontrolle. Die intraoperativ eingelegten Drainagen werden am zweiten oder dritten postoperativen Tag entfernt. Ein Zystogramm zum Ausschluss einer Extravasation erfolgte in der Regel am sechsten oder siebten postoperativen Tag.

Diskussion

Die minimalinvasive Chirurgie und speziell roboterassistierte Laparoskopie bringt allgemein bekannte Vorteile wie dreidimensionale Sicht, Flexibilität der Instrumente, weniger Blutverlust, weniger postoperative Schmerzen und Schmerzmittelbedarf, kürzerer stationärer Aufenthalt und schnellere Rekonvaleszenz mit sich. Diese Erkenntnisse konnten wir bestätigen.

Im Vergleich zu anderen Arbeiten hatten wir gleiche oder sogar bessere Operationsergebnisse, zum Beispiel eine kürzere Operationsdauer von 193 (108-257) Minuten. In der multizentrischen Studie von Pugh et al. lag die durchschnittliche Operationszeit bei 247 (128-390) Minuten [1]. Auch die Revisionseingriffe konnten roboterassistiert sicher und erfolgreich durchgeführt werden.

Es war zu erwarten, dass Patienten mit blutverdünnender Medikation (auch wenn diese im Operationsvorfeld abgesetzt werden) und

höherem ASA-Score, höhere Morbidität aufweisen. Interessant war zu beobachten, dass das Auftreten von Komplikationen nicht in Relation mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium stand.

In unserem Patientenkollektiv konnten wir zeigen, dass auch in fortgeschrittenen Tumorstadien roboterassistierte Chirurgie sicher und effektiv eingesetzt werden kann. Dies verdeutlicht auch nur eine R1 Resektion bei allen dreizehn Patienten.

Zum Nachweis der Sicherheit und Effektivität der roboterassistierten Nephroureterektomie müssen die Patienten selbstverständlich weiter beobachtet werden, um die onkologischen und funktionellen Ergebnisse der Operation, vor allem in Bezug auf die 5-Jahres Überlebensrate und Rezidivrate, zu untersuchen. Weil es bislang nur wenige Studien mit kleinen Patientenzahlen zum onkologischen Outcome mit roboterassistierten radikalen Nephroureterektomie gibt, kann noch keine definitive Aussage auf diese Frage getroffen werden.

Stewart et al. berichteten nach einer Nachbeobachtungszeit von 13 Jahren keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens und des krebs-spezifischen Überlebens zwischen laparoskopischer radikaler und offener radikaler Nephroureterektomie [2].

Anzeige

In einem systematischen Review wurden 42 Studien untersucht mit 4.925 Patienten in der offenen Gruppe und 2.629 in der laparoskopischen Gruppe, die zwischen 2014 und 2016 operiert wurden. Dabei zeigte sich, dass die Patienten mit pT3/pT4-Stadium und höher nach laparoskopischer Operation ein schlechteres Outcome haben als nach offen-operativem Vorgehen [3].

In einer weiteren Studie wurden bei 1.249 Patienten ebenfalls laparoskopische vs. offene radikale Nephroureterektomie verglichen und nach 49 Monaten Follow-up konnte man keine signifikanten Unterschiede bei den onkologischen Ergebnissen feststellen [4].

Ein Gegenstand der Diskussionen bei der konventionell laparoskopischen und roboterassistierten Operation ist vor allem die Frage nach Portmetastasen und atypischer Metastasierung. Hier kann die Bergung des Präparats im komplett geschlossenen Beutel und Vermeidung von intraabdomineller Eröffnung des Tumors dieses Risiko minimieren [5].

Es bedarf weiterer vor allem prospektiv-randomisierter Studien um die onkologische Wertigkeit der roboterassistierten Nephroureterektomie zu prüfen.

Schlussfolgerung

1. Ein Trend zur Steigerung der Inzidenz der Urothelkarzinome des oberen Harntrakts zeichnet sich ab.
2. Im Vergleich zum offen-operativen Vorgehen können durch die roboterassistierte radikale Nephroureterektomie eine schnellere Rekonvaleszenz, kürzere Hospitalisationsdauer und weniger postoperative Schmerzen erreicht werden.
3. Auch nach abdominalen Vorgehen war eine roboterassistierte radikale Nephroureterektomie sicher durchführbar.

4. Patienten mit einem fortgeschrittenen Tumor in unserer Serie konnten komplikationslos und mit überdurchschnittlichen R0-Raten operiert werden.

5. Die Frage nach Einsatz von roboterassistierter Chirurgie in Stadien pT3/pT4 und höher wird kontrovers diskutiert, allerdings ist das Stadium präoperativ nicht immer abschätzbar und die Datenlage nicht eindeutig. Diese Frage müssen zukünftige Untersuchungen beantworten.

6. Um weitere Erkenntnisse zu gewinnen werden die Patienten aus unserer Arbeit weiter beobachtet und wir werden erneut berichten. ◀

Korrespondenzadresse:

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

Literatur:

- [1] Pugh J, Parekattil S, Willis D, et al. 2013. Perioperative outcomes of robot-assisted nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial carcinoma: a multi-institutional series. *BJU Int.* 112:E295–E300
- [2] Stewart GD, Humphries KJ, Cutress ML, Riddick AC, McNeill SA, Tolley DA. 2011. Long-term comparative outcomes of open versus laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract urothelial-cell carcinoma after a median follow-up of 13 years. *J Endourol.* 25(8):1329–1335
- [3] Peyronnet B, et al. 2019. Oncological Outcomes of Laparoscopic Nephroureterectomy Versus Open Radical Nephroureterectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: An European Association of Urology Guidelines Systematic Review. *Eur Urol Focus*, 5: 205
- [4] Capitanio U, Shariat SF, Isbarn H, et al. 2009. Comparison of oncologic outcomes for open and laparoscopic nephroureterectomy: a multi-institutional analysis of 1249 cases. *Eur Urol.* 56:1-9
- [5] Rassweiler JJ, Schulze M, Marrero R, Frede T, Palou Redorta J, Bassi P. 2004. Laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: is it better than open surgery? *Eur Urol.* 46(6):690-697.

Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Neuartiges Risiko-Scoring-System bei der Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren

• Eine Aktualisierung der prognostischen Scoring-Systeme für ICI-behandelte mNZK-Patienten durch Einbeziehung folgender Faktoren erscheint sinnvoll: BMI als Marker der Körperzusammensetzung, die Anzahl Metastasenorte, um den Effekt der Tumormikroumgebung zu erfassen und das Monozyten-Lymphozyten-Verhältnis als ein Surrogat der systemischen Entzündung.

Das Risiko-Scoring ist insbesondere für Patienten sinnvoll, bei denen eine Immuntherapie vorgesehen ist und dauerhaftes klinisches Ansprechen nur einem Teil der Patienten zugutekommt.

Die Kriterien des International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) gelten weithin als Standard zur Risikostratifizierung der Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (mNZK). Wissenschaftler der Emory University, Atlanta, USA, glauben mit ihrem Risiko-Scoring-System, das für Patienten mit mNZK bei einer Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICIs) konzipiert ist, ein verlässliches Werkzeug zur Prognostizierung der Überlebenswahrscheinlichkeit entwickelt zu haben.

Dem Risiko-Scoring-System liegen die Daten von 100 Patienten mit mNZK zugrunde, die zwischen 2015 und 2018 einen ICI erhalten hatten. Für die Berechnung des Risikoscores dienten drei Variable: Das Monozyten-zu-Lymphozyten-Verhältnis (MLR), der Body Mass Index (BMI) sowie die Anzahl der Metastasenorte zu Baseline (Tabelle.). Die Kategorisierung der Patienten in 4 Risikogruppen erfolgt mit den Risikoscores 0, 1, 2 und 3–4 als günstig, intermediär, ungünstig bzw. sehr ungünstig.

Tab.: Emory Risiko-Scoring-System	
Variable	Score
MLR $\geq 0,93$	1
MLR $< 0,93$	0
Baseline BMI < 24	1
Baseline BMI ≥ 24	0
D-Met = 2	2
D-Met = 1	1
D-Met = 0	0
D-Met = Metastasenort-Variable	

Patienten-Charakteristika zu Baseline

Von den Patienten im medianen Alter von 65 Jahren waren 66% Männer. Mehrheitlich (72%) lag ein NZK mit klarzelliger Histologie vor. Die Metastasenorte verteilten sich wie folgt: 56% hatten Lymphknotenmetastasen, 37% hatten Knochenmetastasen, 25% hatten Lebermetastasen, 17% hatten Hirnmetastasen und 71% hatten Lungenmetastasen. Zu Baseline waren 60% der Patienten übergewichtig oder adipös (BMI ≥ 25). Beim Erhalt der ersten ICI-Dosis hatte die Mehrheit der Patienten (83%) zumindest zwei Metastasenorte. Die Verteilung auf IMDC-Risikogruppen war folgende: 15% günstig, 55% intermediär, 22% ungünstig und 8% fehlten. Am häufigsten wurde mit einer Anti-PD-1-Monotherapie (71%) behandelt. Die restlichen Patienten erhielten eine Kombinationstherapie. Bei 31% der Patienten wurde mit einem ICI in der Erstlinie behandelt.

Vergleich des Emory Risiko-Scoring-Systems mit den IMDC-Kriterien

Das Unterscheidungsvermögen der Risikoscores im Emory Risiko-Scoring-System war verglichen mit den IMDC-Risikogruppen sowohl für OS (Abb. 1 bzw. 2) als auch für PFS schärfer. Mit der c-Statistik nach H. Uno ergab sich für das Emory Risiko-Scoring-System bei der Prädiktion des OS im Vergleich zu den IMDC-Risikogruppen eine trendmäßige Überlegenheit ($c=0,711$ vs. $c=0,566$; $p=0,053$). Für das PFS war der Vorteil für das Emory Risiko-Scoring-System weniger deutlich ausgeprägt ($c=0,610$ vs. $c=0,575$; $p=0,587$).

In univariater Analyse hatten Patienten mit den Risikoscores 2 und 3–4 ein signifikant kürzeres OS als Patienten mit dem Risikoscore 0 (hazard ratio [HR], 37,7 bzw. 8,49). Für das PFS betrugen die entsprechenden HR 3,87 ($p=0,005$) bzw. 2,13 ($p=0,085$). Die Vergleiche zwischen den Risikoscores 3–4 und 0 behielten für OS und PFS auch in der multivariaten Analyse statistische Signifikanz.

Für Patienten mit dem Risikoscore 3–4 betrugen das mediane OS und das mediane PFS 4,2 bzw. 2,6 Monate verglichen mit 16,9 bzw. 4,5 Monaten bei Patienten mit dem Risikoscore 2. Für den Risikoscore 1 wurden 29,7 bzw. 6,1 Monate und für den Risikoscore 0 nicht erreicht bzw. 2,3 Monate registriert. Red. ◀

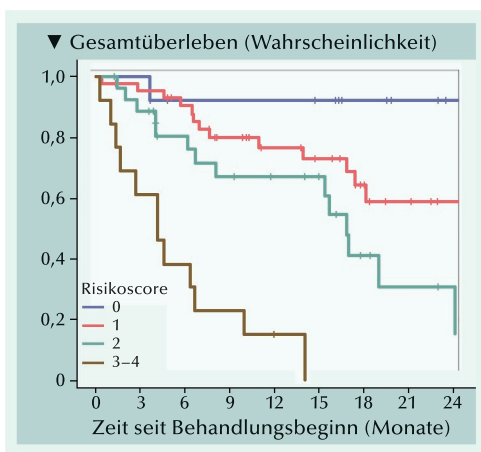


Abb. 1: Kaplan-Meier-OS-Kurven nach Emory-Risikostratifizierung. 0 = günstiges Risiko, 1 = intermediäres Risiko, 2 = ungünstiges Risiko, 3–4 = sehr ungünstiges Risiko.

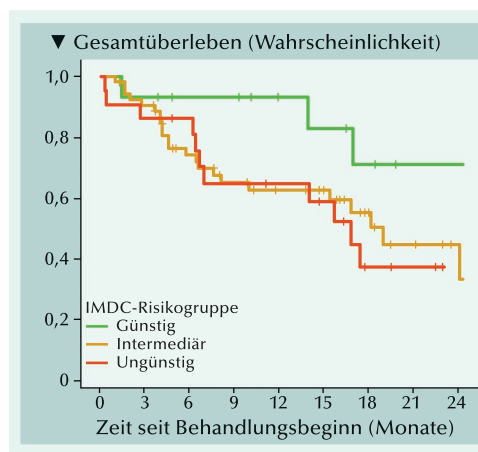


Abb. 2: Kaplan-Meier-OS-Kurven nach International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)-Risikogruppen.

Martini DJ, Liu Y, Shabto JM, et al. 2020. Novel risk scoring system for patients with metastatic renal cell carcinoma treated with immune checkpoint inhibitors. *Oncologist* 25:e484-e491.

Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Klinische Real-World-Eindrücke mit Immuncheckpoint-Inhibition in der Zweitlinie

Als Goldstandard in der Behandlung des metastasierten Urothelkarzinoms (mUC) gilt aktuell die Cisplatin-basierte Chemotherapie. Dafür ist allerdings nur etwa die Hälfte der mUC-Patienten geeignet. Insbesondere das sehr unbefriedigende mediane Gesamtüberleben (OS) bei der Behandlung in der Zweitlinie macht das Erfordernis alternativer Therapieregime deutlich. Mit der Immuncheckpoint-Blockade-Therapie steht heute eine entsprechende Option zur Verfügung. Bei einer aktuellen Bewertung aller drei verfügbaren Checkpoint-Inhibitoren für die Behandlung des fortgeschrittenen/metastasierten UC lag das Hauptaugenmerk auf der Bewertung klinischer Daten in einem Real-World-Setting.

Die beteiligten mUC-Patienten waren nach einer Chemotherapie mit Pembrolizumab (16), Atezolizumab (10) oder Nivolumab (2) als Monotherapie behandelt worden. Unerwünschte Ereignisse und immunbezogene Nebenwirkungen wie auch Überlebensdaten und bildgebende Analysen waren in einer prospektiv angelegten multizentrischen Datenbank erfasst worden. Die Dauer des Ansprechens (DoR), das progressionsfreie Überleben (PFS) und OS wurden anhand von Kaplan-Meier-Schätzungen ermittelt. Die Bellmunt-Kriterien (ECOG Performance-Status >0, Hb <10 g pro Deziliter und das Vorliegen von Lebermetastasen) dienten der Stratifizierung der Patienten in Risikogruppen.

Patientencharakteristika

Die Beschaffung der Daten erfolgte zwischen 01/2016 und 02/2020. Zu ihnen haben drei Institutionen beigetragen. Das mediane Alter der 19 Patienten und 9 Patientinnen betrug 67,5 (Bereich, 53–80) Jahre.

Von den Primärtumoren waren 15 in der Blase und 5 im oberen Harntrakt angesiedelt. Acht Fälle konnten nicht spezifiziert werden. Ein ECOG Performance-Status von 0, 1, 2 und nicht verfügbar wurde in 13, 5, 8 bzw. 2 Fällen registriert. Bei den Bellmunt-Risikokriterien 0, 1, 2 und nicht verfügbar waren es 8, 12, 6 bzw. 2 Patienten. Zehn Patienten hatten einen Hb-Wert <10 g/dl.

Da keiner der Patienten an einer klinischen Studie teilgenommen hat-

te, waren Angaben zum PD-L1-Status spärlich registriert worden.

Überlebensanalysen

Das Follow-up von der Verabreichung des Checkpoint-Inhibitors bis zur letzten klinischen Untersuchung belief sich auf 8,0 (Bereich, 0,7–41,7) Monate. Die mediane Therapiedauer für alle Patienten betrug 6,05 (0,7–41,8) Monate.

Die Gesamtansprechrate betrug 21,4%. Als mediane DoR wurden 16,4 Wochen erreicht. Bei 13 Patienten mit >1 auswertbaren Querschnittsbilgebung ließ sich die zeitabhängige Veränderung der Tumorgroße ermitteln (Abb. 1).

Das mediane PFS erreichte 5,8 Monate (Abb. 2). Das mediane OS für alle Patienten betrug 10,0 Monate (Abb. 2). Der Bellmunt-Risikoscore

hatte keinen Einfluss auf die Dauer des Gesamtüberlebens.

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse wurden bei 20 (71,4%) Patienten verzeichnet – in 11 Fällen vom Grad 3. Therapiebezogene Todesfälle kamen während des Beobachtungszeitraums nicht vor. Bei 13 (46,4%) Patienten waren als immunbezogen eingestufte Nebenwirkungen aufgetreten. Diese waren in 6 Fällen vom Grad 3 (21,4% der Ereignisse). Am häufigsten war die Schilddrüse betroffen (21,4% der Ereignisse).

Red. ◀

Fuhrmann C, Struck JP, Ivanyi P, et al. 2020. Checkpoint inhibition for metastatic urothelial carcinoma after chemotherapy—real-world clinical impressions and comparative review of the literature. Front Oncol 10:808.

• Nach den klinischen Real-World-Daten wird bei etwa jedem fünften Patienten ein objektives Ansprechen erreicht.

• Ferner bestätigte sich die Aussicht auf ein verlängertes Gesamtüberleben und eine geringe Inzidenz gravierender Nebenwirkungen vom Grad 3.

• Die Erfahrungen mit der onkologischen Wirksamkeit und Sicherheit einer Monotherapie mit Immuncheckpoint-Blockade in praxi decken sich im Wesentlichen mit den Erfahrungen aus entsprechenden randomisierten Studien.

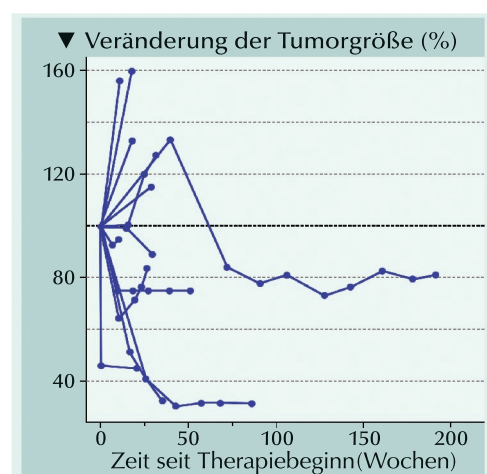


Abb. 1: Radiologische Daten von 13 mUC-Patienten mit >1 auswertbaren Schnittbilddiagnostik zur prozentualen Veränderung der Tumorgroße unter einer Zweitlinienmonotherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor.

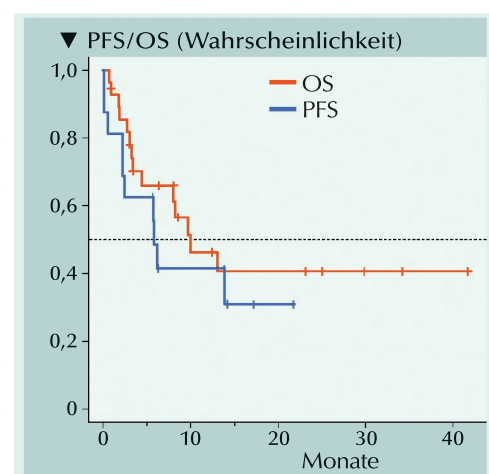


Abb. 2: Rezidivfreies und Gesamtüberleben (PFS/OS) von 28 mUC Patienten unter einer Zweitlinien-Monotherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor. Das mediane PFS und das mediane OS betrugen 5,8 bzw. 10,0 Monate.

Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom

Aktualisierte Überlebensdaten zum Effektivitätsvergleich Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib

In der Phase-III-Studie JAVELIN Renal 101 war mit Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (aRCC) ein signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben (PFS) erreicht worden. Zwischenzeitlich liegen die aktualisierten Daten einer zweiten Interimsanalyse vor.

• Die aktualisierten Effektivitätsdaten decken sich mit den zuvor berichteten.

• In der Erstlinienbehandlung von Patienten mit aRCC mit Avelumab plus Axitinib wurde im Vergleich mit Sunitinib ein verlängertes PFS und eine in etwa verdoppelte objektive Ansprechrate registriert

• Ein klinisch bedeutsamer Benefit von Avelumab in Kombination mit Axitinib wurde in mehreren Subgruppen darunter allen IMDC-Risikogruppen erreicht.

Therapienaive Patienten mit aRCC wurden (1 : 1) auf einen Behandlungsarm mit Avelumab (10 mg/kg) intravenös alle 2 Wochen plus Axitinib (5 mg) oral zweimal täglich oder einen Behandlungsarm mit Sunitinib (50 mg) oral einmal täglich für 4 Wochen (sechswöchentlicher Zyklus) randomisiert. Die zwei unabhängigen primären Endpunkte waren das PFS und das Gesamtüberleben (OS) bei den Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren. Hauptsächliche sekundäre Endpunkte waren das OS und das PFS in der Gesamtpopulation.

Fortdauer der Therapie

Bis zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse hatten 242 Patienten (54,8%) des Kombinationsarms sowohl Avelumab als auch Axitinib abgesetzt. Im Sunitinib-Arm waren es 336 Therapieabbrüche (75,7%). Die jeweilige Hauptursache war Tumorprogression. Insgesamt setzten 170 Patienten (38,5%) die Behand-

lung mit Avelumab plus Axitinib fort, 8 (1,8%) erhielten nur noch Avelumab alleine, 22 (5,0%) bekamen weiterhin Axitinib alleine und 108 (24,3%) führten ihre Sunitinib-Behandlung fort.

Progressionsfreies Überleben

Bei der PD-L1⁺-Population war das PFS im Kombinationsarm signifikant länger als im Sunitinib-Arm [hazard ratio (HR) 0,62]. Dem entsprachen auch die Ergebnisse in der Gesamtpopulation.

Gesamtüberleben

Die Daten für das OS waren zum Zeitpunkt der zweiten Interimsanalyse nach einem medianen Follow-up von ca. 19,3 Monaten noch nicht reif. Für die Patienten der PD-L1⁺-Population wurde ein HR von 0,83 registriert, $p=0,13$. Im Kombinationsarm erlitten 66 Patienten (24,4%) einen Tod jeglicher Ursache. Im Sunitinib-Arm waren es 79 Patienten (27,2%).

In der Gesamtpopulation ergab sich für OS ein HR von 0,80, $p=0,04$. Insgesamt waren 109 Patienten (24,7%) im Kombinationsarm und 129 Patienten (29,1%) im Sunitinib-Arm an jeglicher Ursache verstorben.

Ansprechraten

In der Gesamtpopulation erreichte die objektive Ansprechrate (ORR) im Kombinationsarm 52,5% mit einer Rate an Komplettansprechen von 3,8% vs. 27,3% bzw. 2,0% im Sunitinib-Arm. Vergleichbare Ergebnisse wurden für die PD-L1⁺-Population verzeichnet.

Sowohl in der Gesamt- als auch in der PD-L1⁺-Population trat das Ansprechen bei den Respondern im

Kombinationsarm früher ein als im Sunitinib-Arm (median 2,7 vs. 4,0 Monate bzw. 2,0 vs. 3,1 Monate).

Ansprechdauer

Das Ansprechen war in beiden Behandlungsarmen von Dauer. In der Gesamtpopulation betrug die mediane DoR im Kombinationsarm 18,5 Monate und war im Sunitinib-Arm nicht bestimmbar. In der PD-L1⁺-Population, war die mediane DoR 18,5 Monate (95% KI 17,8 bis nicht bestimmbar) im Kombinationsarm und nicht bestimmbar (95% KI 11,2 bis nicht bestimmbar) im Sunitinib-Arm.

Um einen validen statistischen Vergleich zwischen beiden Behandlungsarmen herzustellen, wurde die mittlere Dauer des Ansprechens (DoR) für alle randomisierten Patienten analysiert. Die mittlere DoR war im Kombinationsarm 4,2 Monate länger als im Sunitinib-Arm. Ebenso in der PD-L1⁺-Population ergab die Analyse im Kombinationsarm eine um 4,7 Monate längere DoR als im Sunitinib-Arm.

Einfluss auf Folgetherapie

Zur Untersuchung, ob die Erstlinienbehandlung Auswirkungen auf den Benefit einer Zweitlinienbehandlung hat, wurde das PFS2 analysiert. In der Gesamtpopulation ergab sich ein HR von 0,55 zugunsten des Kombinationsarms (Abb.). Die Ergebnisse zur PFS2 waren in der PD-L1⁺-Population vergleichbar denen in der Gesamtpopulation (HR, 0,52).

Red. ◀

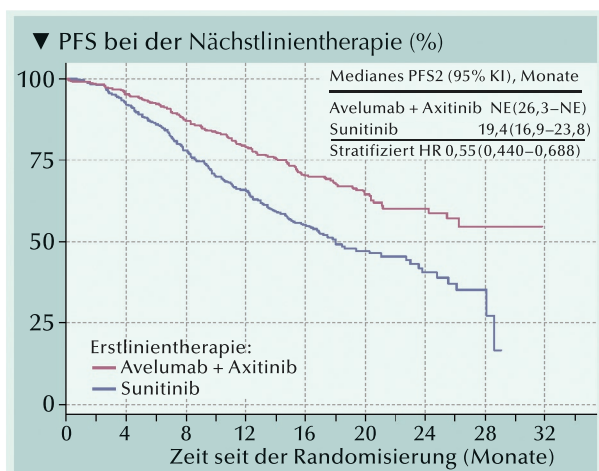


Abb.: Kaplan-Meier-Schätzung des PFS bei der Nächstlinientherapie (PFS2) für Avelumab + Axitinib und Sunitinib in der Gesamtpopulation.

Choueiri TK, Motzer RJ, Rin BI, et al. 2020. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. Ann Oncol 31:1030-1039.

Radikale Zystektomie

Prophylaktisches Netz zur Vermeidung parastomaler Hernien nach Ileum-Conduit

Nach operativer Harnableitung über ein Ileum-Conduit werden bei 4 bis 28% der Patienten parastomale Hernien klinisch diagnostiziert. Bei radiologischer Diagnose kann der Anteil sogar noch darüber liegen. In der prospektiven, randomisierten Multicenterstudie sollte untersucht werden, ob sich durch ein prophylaktisches leichtgewichtiges Netz in Sublay-Position die kumulative Inzidenz parastomaler Hernien nach offener Zystektomie mit Ileum-Conduit verringern lässt.

Zwischen 2012 und 2017 wurden an drei schwedischen Kliniken 242 Patienten, die sich einer radikalen Zystektomie und einem Ileum-Conduit unterzogen, auf einen Arm mit konventioneller Stomabildung (n=124) und einen Arm mit Zuhilfenahme eines prophylaktischen Netzes (n=118) randomisiert.

Klinische parastomale Hernien wurden als primärer Endpunkt bewertet, während radiologische parastomale Hernien, parastomale Ausbeulungen und Komplikationen durch das Netz den Rang sekundärer Endpunkte innehatten. Alle diese unerwünschten Ergebnisse wurde jeweils bei Untersuchungen 6, 12 und 24 Monate nach der Operation wie auch bei späteren Kontrollen gemäß einem Zeitplan nach Ermessen des behandelnden Urologen festgestellt.

Patientencharakteristika

In beiden Behandlungsarmen betrug das mediane Alter der Teilnehmer 71 Jahre mit jeweils relativ en-

gem Interquartilbereich. Der Anteil männlicher Patienten lag jeweils bei etwa 78%. Die Patienten- und Behandlungscharakteristika der bewertbaren 241 Teilnehmer waren zwischen beiden Gruppen weitgehend ausgeglichen. Bei gut 95% der Patienten lagen aktuell keine inguinalen Hernien vor.

Inzidenz parastomaler Hernien

Innerhalb von 6, 12 und 24 Monaten hatte sich bei 5/117 (4%), 9/103 (9%) bzw. 20/89 (23%) Patienten im Kontrollarm und bei 1/111 (1%), 7/100 (7%) bzw. 10/92 (11%) der Patienten im Interventionsarm eine klinische parastomale Hernie ausgebildet. Die kumulative Inzidenz klinischer parastomaler Hernien in den beiden Behandlungsarmen ergab ein Hazard Ratio von 0,45; $p=0,02$ (Abb.).

Der Anteil Patienten mit radiologischer parastomaler Hernie im Kontroll- und Interventionsarm betrug 22/89 (25%) bzw. 17/92 (19%; nicht signifikant). Bei parastomalen

Ausbeulungen waren es innerhalb von 24 Monaten entsprechend 13/89 (15%) bzw. 22/92 (24%; nicht signifikant). Während des Follow-up wurden fünf Patienten im Kontrollarm und zwei im Interventionsarm wegen parastomaler Hernien operiert. Die mediane Operationsdauer war bei Anwendung eines prophylaktischen Netzes 50 Minuten länger als ohne Netz (415 vs. 365 Minuten; $p=0,007$).

Schwere Komplikationen (Clavien-Grad 3–5) 90 Tage nach Operation

Patienten mit einem Netz hatten im Vergleich mit denjenigen ohne Netz nicht vermehrt Komplikationen (Clavien-Dindo Grade 1–2 und 3–5). Bei einem Patienten im Interventionsarm entwickelte sich postoperativ im Ileum-Conduit eine partielle Ischämie. Ein anderer Patient im Kontrollarm hatte eine vollständige Ischämie im Ileum-Conduit und musste sich innerhalb von 90 Tagen neu operieren lassen. Keine anderen potenziell mit dem Netz in Verbindung stehende Komplikationen wurden innerhalb von 90 Tagen nach der Operation festgestellt. Während des Follow-up wurden fünf Patienten im Kontrollarm und zwei im Interventionsarm wegen parastomaler Hernien operiert. Bei vier Patienten im Kontrollarm und drei im Interventionsarm trat eine Narbenhernie in der Mittellinie auf.

Red. ◀

• Die Anwendung eines prophylaktischen leichtgewichtigen Netzes vermindert das Risiko einer parastomalen Hernie nach einem Ileum-Conduit ohne mit dem Netz in Verbindung stehende Komplikationen zu verursachen.

• Die Anwendung eines prophylaktischen Netzes führte zu einer verlängerten Operationsdauer.

• Gestützt auf die aktuellen Ergebnisse kann eine solche prophylaktische Maßnahme insbesondere bei adipösen Patienten empfohlen werden, die ein erhöhtes Risiko für parastomale Hernien haben.

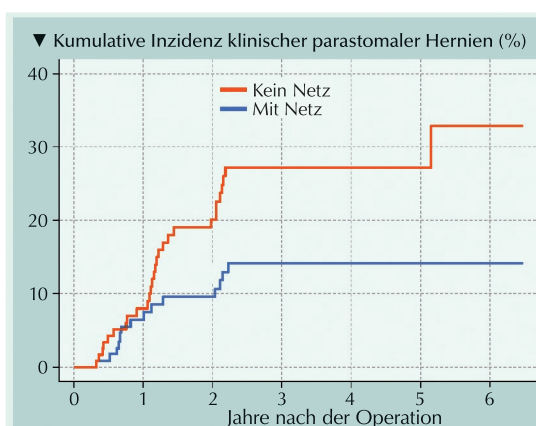


Abb.: Kumulative Inzidenz klinischer parastomaler Hernien gesondert nach den beiden Behandlungsarmen mit und ohne die Anwendung eines prophylaktischen Netzes.

Liedberg F, Kollberg P, Allerbo M, et al. 2020. Preventing parastomal hernia after ileal conduit by the use of a prophylactic mesh: A randomised study. Eur Urol Oncol 78:757-763.

Fortgeschrittenes Urothelkarzinom

Real-World-Studie zum Einfluss des Performance-Status auf die Behandlungsergebnisse mit Immuncheckpoint Inhibitoren

- Die Gesamtansprechrate auf die Behandlung mit einem ICI ist bei Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 vergleichbar der bei Patienten mit einem ECOG-PS von 0/1.

- Ungeachtet des obigen Befundes besteht die negative prognostische Rolle eines schlechten Performance-Status.

- Eine nahe dem Lebensende begonnene ICI-Behandlung ist mit einer hohen Wahrscheinlichkeit des Ablebens in der Klinik verbunden.

Für Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom (aUC) und einem schlechten Performance-Status (PS) stellen Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICIs) eine erfolgversprechende Behandlungsoption dar. Andererseits ist nicht bekannt, inwieweit auch Patienten mit schlechem PS von der Anwendung eines ICIs profitieren. Diesbezüglich sollte die Hypothese überprüft werden, dass ein schlechter Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-PS (≥ 2 vs. 0/1) bei Patienten, die einen ICI erhalten, mit einem verkürzten Gesamtüberleben (OS) korrelieren würde.

In der retrospektiven Kohortenstudie wurden an 18 Institutionen klinisch-pathologische, Behandlungs- und Ergebnisdaten von aUC-Patienten zusammengetragen, die zwischen 2013 und 2019 in der Erstlinie (1L) sowie der Zweit- oder nachfolgenden Linie (2+L) mit einem ICI behandelt worden waren. Die Gesamtansprechrate (ORR) und das OS wurden bei Patienten verglichen, die bei Einleitung einer ICI-Behandlung entweder einen ECOG-PS 0/1 oder einen ECOG-PS ≥ 2 hatten. Der Zusammenhang zwischen einem ICI-Start in den letzten 30 oder 90 Lebenstagen (DoL) und dem Sterbeort wurde erfasst.

Gesamtüberleben

Von 206 Patienten, die in der 1L mit einem ICI behandelt worden waren, betrug das mediane OS bei denjenigen mit einem ECOG-PS 0/1

15,2 Monate und 7,2 Monate für diejenigen mit einem ECOG-PS ≥ 2 (hazard ratio [HR], 0,62; $p = 0,07$). Bei 189 Patienten in der 2+L betrug das mediane OS 9,8 Monate für diejenigen mit einem ECOG-PS 0/1 und 8,2 Monate für diejenigen mit einem ECOG-PS ≥ 2 (HR, 0,78; $p = 0,27$). Unter 12 Patienten (5 in der 1L und 7 in der 2+L) mit einem ECOG-PS von 3, war das mediane OS 3,5 Monate für alle Patienten, 3,4 Monate in der 1L und 3,7 Monate in der 2+L.

Gesamtansprechrate

Von 196 Patienten in der Erstliniensituation erreichten 31% mit einem ECOG-PS 0/1 und 33% mit einem ECOG-PS ≥ 2 ein vom Untersucher festgestelltes Ansprechen. Von 188 Patienten in der 2+L-Situation waren es entsprechend 27% bzw. 23%. Allerdings blieben alle 11 Patienten (4 in der 1L und 7 in

der 2+L mit einem ECOG-PS von 3 ohne Ansprechen. Zwei von ihnen starben innerhalb der ersten Behandlungswoche, 2 hatten stabile Krankheit als bestes Ansprechen (sie wurden 5 bzw. 12 Monate behandelt) und 6 waren bei der ersten Re-Staging-Computertomographie im Progress. Patienten mit einem ECOG-PS von 3 erhielten median 3 Dosen eines ICIs.

Sterbeort bei einem ICI-Beginn kurz vor dem Lebensende

Von insgesamt 288 bis zur Datenerfassung verstorbenen Patienten hatten 29 eine ICI-Behandlung in den letzten 30 DoL und 93 in den letzten 90 DoL begonnen. In 187 dieser Fälle war der Sterbeort bekannt. Darunter waren 18 und 62 Patienten, die in den letzten 30 bzw. 90 DoL mit einer ICI-Behandlung begonnen hatten. Zehn der 18 Patienten, die ihre ICI-Behandlung in den letzten 30 DoL begonnen hatten, starben im Krankenhaus (9 am aUC). Dagegen verstarben nur 51 Patienten im Krankenhaus, die eine ICI-Behandlung nicht in den letzten 30 DoL begonnen hatten.

Der Beginn einer ICI-Behandlung in den letzten 30 DoL stand mit einer deutlich erhöhten Wahrscheinlichkeit des Versterbens im Krankenhaus als andernorts in Verbindung. Für den Beginn einer ICI-Behandlung in den letzten 90 DoL galt das nicht.

Red. ◀

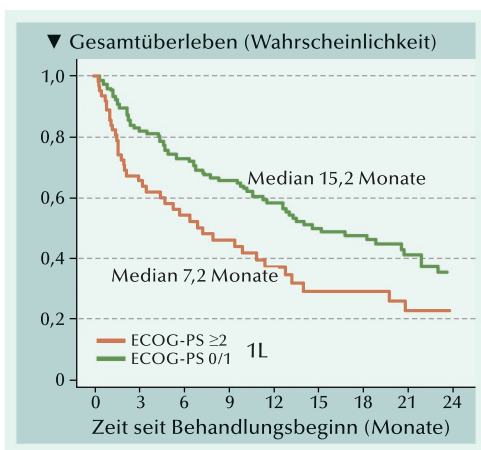


Abb. 1: Kaplan-Meier-Gesamtüberlebenskurven für aUC-Patienten mit ICI-Behandlung in der Erstlinie (1L) gemäß ECOG-PS (0/1 vs. ≥ 2).

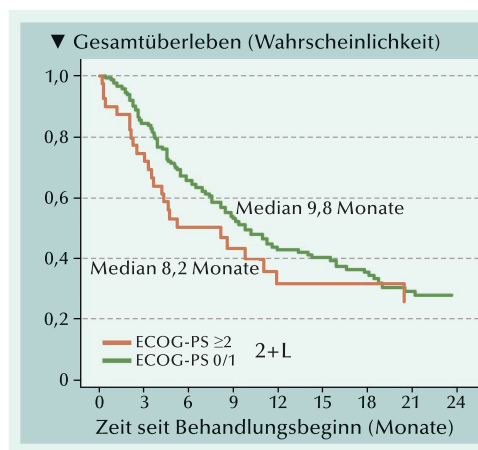


Abb. 2: Kaplan-Meier-Gesamtüberlebenskurven für aUC-Patienten mit ICI-Behandlung in der Zweit- oder nachfolgenden Linie (2+L) gemäß ECOG-PS (0/1 vs. ≥ 2).

Khaki AR, Li A, Diamantopoulos LN, et al. 2020. Impact of performance status on treatment outcomes: A real-world study of advanced urothelial cancer treated with immune checkpoint inhibitors. Cancer 126:1208-1216.

Nicht-muskelinvasiver Blasenkrebs

Chemoresektion versus adjuvante intravesikale Instillationen

Rezidivierender nicht-muskelinvasiver Blasenkrebs (rNMIBC) wird mit transurethraler Resektion des Blasentumors (TURBT) üblicherweise gefolgt von einer adjuvanten Instillationstherapie mit Mitomycin C (MMC) oder Bacillus Calmette-Guérin (BCG) behandelt. Das Tumoransprechen und unerwünschte Ereignisse bei kurzfristiger, intensiver Chemoresektion mit Mitomycin C sollten mit der adjuvanten Instillationen bei Patienten mit rNMIBC verglichen werden.

Es wurden 120 Patienten mit rNMIBC im Stadium Ta auf einen Interventionsarm (n=59) mit dreimal wöchentlich intravesikalem Mitomycin C (40 mg/40 ml) über 2 Wochen und einen Kontrollarm (n=61) mit TURBT und adjuvanten Instillationen randomisiert. Primärer Endpunkt war das Tumoransprechen in der Interventionsgruppe nach 4 Wochen.

Tumoransprechen

In der Interventionsgruppe erreichten 57% der Patienten ein Komplettansprechen. Bei 16 Patienten

war das Ansprechen nicht komplett und zwei blieben ohne Ansprechen. In sieben Fällen wurde zwar ein Schrumpfen des Tumors in einem Areal beobachtet, aber simultan entwickelten sich zusätzliche Tumore in einem anderen Bereich der Blase.

Das Ansprechen unterschied sich bei niedrig- und hochgradigen Tumoren nicht signifikant. Eine hohe Anzahl rezidivierender Tumore zu Studienbeginn stand mit einem höheren Risiko für inkomplettes Ansprechen im Zusammenhang [Odds Ratio 1,65; $p=0,02$].

Unerwünschte Ereignisse

Als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten in beiden Behandlungsarmen je ein Fall von Grad-3-Zystitis und ein Fall von Grad-3-Fieber im Kontrollarm auf. Die Patienten des Kontrollarms waren von Dysurie, Pollakisurie, palmarem Hautausschlag und Inkontinenz signifikant stärker betroffen als die Patienten der Interventionsgruppe.

Red. ◀

Lindgren MS, Bue P, Azawi N, et al. 2020. The DaBlaCa-13 study: Short-term, intensive chemoresection versus standard adjuvant intravesical instillations in non-muscle-invasive bladder cancer — a randomised controlled trial. Eur Urol 78:856-862.

• Eine kurzzeitige intensive Chemoresektion mit Mitomycin C erreicht bei Patienten mit rezidivierendem Blasenkarzinom im Stadium Ta ein Tumoransprechen von 57%.

• Die Behandlung ist im Vergleich zur standardmäßigen transurethralen Resektion des Blasentumors (TURBT) mit weniger klinisch bedeutsamen unerwünschten Ereignissen verbunden.

Androgendeprivationstherapie

Keine Beeinflussung des Risikos einer Infektion mit SARS-CoV-2

Die Transmembranserinprotease 2 (TMPRSS2) aktiviert das SARS-CoV-2-Spikeprotein und ermöglicht den Endosom-unabhängigen Eintritt des Virions in die Zelle. Diese Erkenntnis und initiale Beobachtungen gaben Anlaß zur Hypothese, dass Männer mit Prostatakrebs (PCa) bei Anwendung einer Androgendeprivationstherapie (ADT) durch Herunterregulieren der TMPRSS2 vor einer Covid-19-Infektion geschützt sein könnten. Zur Erfassung umfangreicher klinischer Daten und der Krankheitsergebnisse war zu Beginn der Pandemie im März 2020 ein Institutsregister mit allen auf SARS-CoV-2 getesteten Patienten angelegt worden. Anhand dieses Registers sollte geklärt werden, ob eine ADT tatsächlich vor SARS-CoV-2 schützen kann.

Die Kohortenstudie umfasste zwischen dem 12. März und dem 10. Juni 2020 auf SARS-CoV-2 getesteten Patienten, die mit den kompletten Nachbeobachtungsdaten bis zur Genesung oder dem Versterben in ein Register aufgenommen worden sind. Endpunkte waren der Anteil der SARS-CoV-2-Positivität und die Schwere der Krankheit in Abhängigkeit von der ADT-Anwendung.

Von insgesamt 74.787 auf SARS-CoV-2 getesteten Patienten wurden

1.779 Männer im Alter von 37,5 bis 101,5 Jahren mit Prostatakrebs identifiziert. Darunter waren 304 Patienten unter ADT, deren Test auf SARS-CoV-2 in 102 Fällen positiv war. Die mit einer ADT behandelten Männer waren im Vergleich mit denen, die keine ADT erhalten hatten, älter, hatten eher graucht und gaben an, Steroide einzunehmen. Letzteres ist dem Zusatz von Prednison/Prednisolon bei der Anwendung von Abirateron-Acetat zuzuschreiben. Die meisten anderen eine Infektion bekanntermaßen begünstigenden und erschweren-

den Faktoren waren in den Gruppen gleichmäßig verteilt.

In multivariabler Analyse wurde für Männer mit PCa unter ADT kein unterschiedliches Infektionsrisiko ermittelt. Für exploratorische Analysen der Risikoverhältnisse und der 95% Konfidenzintervalle für die Schwere der Krankheit und deren Ergebnisse war die zu geringe Ereignisrate nicht zufriedenstellend.

Red. ◀

Klein EA, Li J, Milinovich A, et al. 2021. Androgen deprivation therapy in men with prostate cancer does not affect risk of infection with SARS-CoV-2. J Urol 205:441-443.

Eine Androgendeprivationstherapie scheint Prostatakrebspatienten nicht vor einer Infektion mit SARS-CoV-2 zu schützen.

Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs (mCRPC)

Nützlichkeit von AR-V7-Positivität in zirkulierenden Tumorzellen als Hilfe bei der Therapieentscheidung

Die Nützlichkeit eines Biomarker erweist sich in der Klinik, sofern dessen Anleitung der Behandlungsauswahl für den Patienten zur Ergebnisverbesserung führt. Aktuell wurde geprüft, inwieweit der Test auf die nukleär lokalisierte Androgenrezeptor-Spleißvariante 7 (AR-V7) zur Orientierung bei der Wahl eines modernen antihormonellen Wirkstoffs oder eines Taxans bei der zweiten oder einer höheren Therapielinie für Männer mit progredientem mCRPC mit klinischem Benefit assoziiert ist.

Für Prostatakrebs-Patienten kann die Orientierung der Therapiewahl am AR-V7-Test in zirkulierenden Tumorzellen gegenüber Entscheidungen auf der Basis von Standardmaßstäben zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse führen.

Von 193 Patienten mit progredientem mCRPC wurden vor der Entscheidung für einen Androgenrezeptor-Signalinhibitor (ARSI; Abirateron, Enzalutamid, Apalutamid) oder einem Taxan in der Zweitlinien- oder nachfolgenden Therapielinie insgesamt 255 Blutproben für die AR-V7-Bestimmung in CTCs entnommen. Die Analysekohorte wurde bis zu drei weitere Jahre nachverfolgt.

Mit Propensity-Gewichtung wurden quasi durch Pseudorandomisierung Korrekturen für die Wahrscheinlichkeit vorgenommen, dass ein Arzt die eine Medikamentenklasse der anderen bevorzugt.

Klinische Charakteristika der Analysekohorte

Von den Patienten der Analysekohorte starteten 132 (52%) die zweite oder nachfolgende Therapielinie mit einem ARSI und 123 (48%) mit ei-

nem Taxan. Das mediane Follow-up der überlebenden Patienten (n=20) betrug 28,4 Monate (Interquartilsbereich 24,4–33,0). Patienten in der Taxan-Gruppe hatten mehr vorherige Therapielinien, höhere PSA-, Laktatdehydrogenase- und alkalische Phosphatasespiegel, niedrigeres Hämoglobin und häufiger Leber- oder Knochenmetastasen als Patienten in der ARSI-Gruppe.

Propensity-Score

Bei der Taxan-Verordnung orientierten sich Ärzte bevorzugt an der Anzahl vorheriger systemischer Therapien in der metastasierten Situation, dem Vorliegen von Lebermetastasen, dem PSA-Wert und einer unmittelbar vorausgegangenen Therapie mit einem ARSI. Darin kommt ihre Neigung zum Ausdruck, bei besonders aggressiv, weiter fortgeschritten und wohl auch einem zweiten ARSI gegenüber als mutmaßlich kreuzresistent eingeschätzten Tumoren, eher ein Taxan einzusetzen.

Als individuelle Propensity-Scores vor der Zuweisung einer Behandlung bedeuteten die Scores 0 und 1 die fast vollständige Gewissheit, dass die gewählte Behandlung ein ARSI bzw. ein Taxan sein würde. Mit Ausnahme der Patienten mit einem Propensity-Score im Extrembereich, bestand keine klare Tendenz, die eine oder die andere Medikation zu bevorzugen. Außerhalb der Extreme, diente AR-V7-Positivität unabhängig vom Propensity-Score als Ent-

zungskriterium für die eine oder die andere Substanzklasse.

Auswirkung der Therapiewahl und des AR-V7-Status auf das Gesamtüberleben

Die dem Taxan-Arm zugewiesenen Patienten hatten im Vergleich mit denen im ARSI-Arm aggressivere Tumore, mehr vorherige Therapielinien und ein erhöhtes Sterberisiko. Ohne Korrekturen für die Neigung des Arztes bei der Auswahl, hatten die einem ARSI zugewiesenen Patienten ein signifikant längeres OS als diejenigen mit einem Taxan (medianes OS 17,4 vs. 13,0 Monate. Nach Adaptierung für den Propensity-Score ergab sich hingegen zwischen der ARSI- und der Taxan-Gruppe kein Unterschied des OS (14,4 vs. 15,6 Monate. Bei Einstufung nach dem AR-V7-Status hatten AR-V7-positive Patienten der Taxan-Gruppe gegenüber denen der ARSI-Gruppe ein signifikant verlängertes OS (median 9,8 vs. 5,7 Monate; HR 1,8; Abb.). Bei Patienten mit negativem AR-V7-Test erwies sich die Behandlung mit einem ARSI der mit einem Taxan als überlegen – bei allerdings überlappenden Kurven ($p=0,033$; Abb.). In der Praxis sollte AR-V7 am ehesten bei Entscheidungen mit der größten Unsicherheit herangezogen werden. Das betrifft den Bereich der Propensity-Scores von 0,25 bis 0,75.

Red. ◀

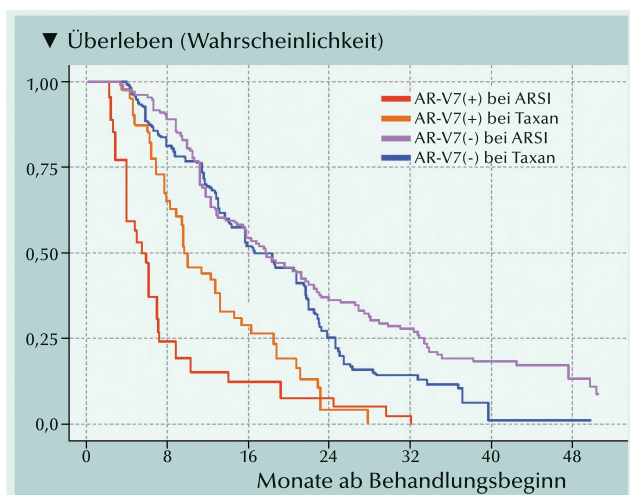


Abb.: Therapieeffekt auf das Gesamtüberleben nach Medikamentenklasse und AR-V7-Status.

Graf RP, Hullings M, Barnett ES, et al. 2020. Clinical utility of the nuclear-localized AR-V7 biomarker in circulating tumor cells in improving physician treatment choice in castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 77:170-177.

Anzeige

Mismatch-Reparatur-defizienter Prostatakrebs Ansprechverhalten auf PD-1-Blockade und Standardtherapien

• Mismatch-Reparatur-defizienter Prostatakrebs steht mit einem hohen Gleason-Score und fortgeschrittenem Stadium bei der Vorstellung im Zusammenhang.

• Prostatakrebs-Patienten mit MMRd-Tumoren sind eine Untergruppe von PCa-Patienten mit erhöhter Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf Immuntherapien.

• Bei den Männern dieser Kohorte wurden trotz aggressiver Tumormerkmale auch mit standardmäßigen Hormontherapien relativ befriedigende Ergebnisse erreicht.

Bei Patienten mit metastasiertem Prostatakrebs (mPCa) ist die Ansprechrate auf Anti-PD1-Therapien niedrig. Andererseits wird bei ausgewählten mPCa-Patienten mit inaktivierenden Mutationen in Mismatch-Reparatur (MMR)-Genen (d.h. MMR-Defizienz; MMRd) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) eher von einem Ansprechen ausgegangen. In einer Kohorte mCRPC-Patienten mit somatischen/Keimzellmutationen in Mismatch-Reparatur-Genen oder dem Nachweis von Mikrosatelliteninstabilität wurden das Ansprechen auf Immuncheckpoint-Blockade und auf Standardtherapien verglichen.

An den Universitäten von Michigan und Washington wurden retrospektiv mPCa-Patienten mit MMRd/MSI-H-Tumoren identifiziert, und deren klinische und pathologische Charakteristika zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wie auch das Ansprechen auf Standardtherapien und Immuncheckpoint-Therapie erfasst. Das PSA50-Ansprechen ($\geq 50\%$ Abnahme des PSA ab Baseline) und klinisch/radiographisches progressionsfreies Überleben (PFS) wurden ermittelt.

Patienten

Es wurden 27 mPCa-Patienten mit MSI-H- oder MMRd-Tumoren identifiziert. Bei 19 von 24 Männern, die sich einer Prostatabiopsie unterzogen hatten, war ein Gleason-Score ≥ 8 festgestellt worden. In 13 Fällen lagen zum Zeitpunkt der Diagnose Metastasen vor. Das häufigste mutierte Gen war *MSH2*. Die initiale Therapie aller Patienten bestand aus der medizinischen oder chirurgischen Kastration. Die mediane Zeit von der Erstlinien-Androgendepriva-

tionstherapie bis zur Kastrationsresistenz betrug 14,2 Monate.

Ansprechen auf Docetaxel

Bei 16 Männern erfolgte die Behandlung mit Docetaxel – davon 5 in der hormonsensitiven und 11 in der kastrationsresistenten Situation. Drei von 5 Männern, die Docetaxel im hormonsensitiven Stadium erhalten hatten, erreichten ein PSA50-Ansprechen. Im CRPC-Stadium waren es vergleichsweise zwei von 9 Patienten. Das mediane PFS im CRPC-Stadium betrug 3,8 Monate.

Ansprechen auf Antiandrogene der zweiten Generation

Einundzwanzig Patienten erhielten Abirateronacetat (AA) – davon 2 im hormonsensitiven und 19 im kastrationsresistenten Stadium. Erstere erreichten ein PSA50-Ansprechen. Sieben mCRPC-Patienten erreichten mit AA als Erstlinienbehandlung und einer mit AA nach Enzalutamid (Enza) ein PSA50-Ansprechen.

Zwölf mCRPC-Patienten erhielten Enza: 5 als Erstlinien- und 7 als Zweitlinienbehandlung nach AA.

Von ihnen erreichten drei bzw. zwei ein PSA50-Ansprechen.

Für mCRPC-Patienten betrug das mediane PFS mit AA oder Enza als Erstlinien- und Zweitlinienbehandlung 8,56 Monate bzw. 4,59 Monate.

Ansprechen auf Immuncheckpoint-Blockade

Siebzehn Männer erhielten eine Monotherapie mit Pembrolizumab. Von ihnen konnten zwei Patienten hinsichtlich ihres Ansprechens nicht beurteilt werden. Acht von 15 Patienten mit auswertbarem Ansprechen hatten ein PSA50-Ansprechen, darunter 7 mit einem PSA90-Abfall (Abb. 1). Die PFS-Rate nach 6 Monaten oder darüber betrug 64,1% (Abb. 2).

Das mediane Follow-up dieser Responder beträgt 12 Monate mit einer Therapiedauer zwischen 3 und 20 Monaten. Bei 6 der 8 Patienten mit einem PSA50-Ansprechen war eine Hypermutation (d.h. ≥ 10 Mutationen/Megabase) nachgewiesen worden. Bei den anderen beiden Respondern fehlte eine Bestimmung der Mutationslast. Bei 7 Patienten, die kein PSA50-Ansprechen erreicht hatten, war in 5 Fällen eine Hypermutation nachgewiesen worden. Von den 8 Patienten mit PSA50-Ansprechen auf Pembrolizumab hatten 5 zuvor zwei und 3 zuvor eine andere Therapie erhalten. Von 7 Non-Respondern hatten 4 bereits drei bis fünf vorausgegangene Therapien.

Red. ◀

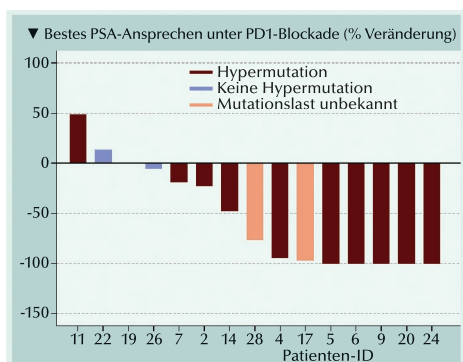


Abb. 1: Bestes PSA-Ansprechen bei Männern mit MMRd/MSI-H-Tumor unter Pembrolizumab.

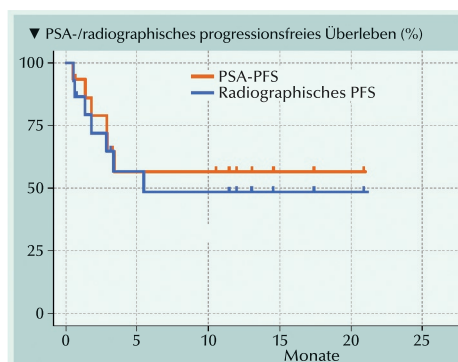


Abb. 2: PSA- und radiographisches progressionsfreies Überleben (PFS) unter Pembrolizumab.

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.

Prostatakrebs

Erhöhte Expression epithelialer Spleißregulationsproteine als Indikator einer ungünstigen Prognose

Die epithelialen Spleißregulationsproteine (epithelial splicing regulatory protein, ESRP1 und ESRP2) gehören zur heterogenen Familie der Ribonukleoproteine der RNA-bindenden Proteine, mit regulierendem Einfluss auf alternative Spleißprozesse der prä-mRNAs. Es existieren sich widersprechende Daten über die prognostische Bedeutung der ESRP-Expression.

Mit dieser Studie sollte beurteilt werden, inwieweit Veränderungen der epithelialen Spleißregulationsproteine ESRP1 und ESRP2 die Prognose von Prostatakrebs-Patienten beeinflussen.

Auf einem Gewebe-Mikroarray mit 17.747 einzelnen PCa-Proben wurde die Expression von ESRP1 und ESRP2 mittels Immunhistochemie analysiert. Von den Prostatakrebs-Patienten lagen umfassende pathologische, klinische und molekulare Daten vor.

Expression von ESRPs im normalen Prostatagewebe und Prostatakrebsgewebe

Im Gegensatz zu normalem Prostatagewebe sind die Kernfärbungen von ESRP1 und ESRP2 in den Drüsen bei PCa-Patienten häufiger und intensiver. Eine positive ESRP1-Kernfärbung wurde bei 4.689 (38,6%) von 12.140 auswertbaren Tumoren erfasst. Darunter waren 36,0% mit niedriger und 2,6% mit hoher Intensität der Färbung. Für ESRP2 waren es 41,6% von 12.962 Tumoren mit 5,2% intensiven Färbungen.

Expression der ESRPs und TMPRSS2:ERG-Status

Anhand des zuvor mittels FISH und IHC bestimmten Status der *TMPRSS2:ERG* (transmembrane Serinprotease 2: avian v-ets erythroblastosis virus E26 oncogene homolog)-Fusion im Prostatakrebsgewebe auf dem Microarray wurden die Kernfärbungen von ESRP1 und ESRP2 mit der *TMPRSS2:ERG*-Fusion und der *ERG*-Expression verknüpft. Der Anteil der Tumore mit detektierbarer ESRP1-Expression erhöhte sich von 35,1% in *ERG*-negativen Tumoren auf 42,8% in *ERG*-positiven Tumoren. Für die ESRP2-Expression stieg der Anteil entsprechend von 36,7% auf 51,6%.

ESRP-Expression, PCa-Phänotyp und Prognose

Eine hohe Anfärbung von ESRP1 wie auch von ESRP2 waren signifikant mit ungünstigen Tumoreigenschaften assoziiert. Diese betrafen ein fortgeschrittenes Tumorstadium, einen hohen Gleason-Grad, das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen und ein frühzeitiger PSA-Wiederanstieg (jeweils $p < 0,0001$). Die meisten dieser Zusammenhänge traten auch bei den Subgruppen der *ERG*-negativen und *ERG*-positiven Tumore auf (Abb.). Die Analyse des ESRP1/ESRP2-Scores ergab einen bemerkenswerten Einfluss der kombinierten Expression von ESRP1 und ESRP2 auf die Prognose bei Prostatakrebs. Je höher der Score (Score 5 = beide Marker hoch), desto wahrscheinlicher war ein frühzeitiger PSA-Wiederanstieg.

Multivariate Analysen

Der prognostische Effekt der ESRP1- und ESRP2-Expression wie auch des kombinierten ESRP1/ESRP2-Scores wurde bei den Prostatakarzinomen insgesamt und gesondert bei den *ERG*-negativen und *ERG*-positiven Tumoren anhand verschiedener multivariater Analysen bewertet. Dabei zeigte es sich, dass die Rolle des ESRP1-, des ESRP2- und des kombinierten ESRP1/ESRP2-Scores als prognostischer Marker von allen etablierten prä- und postoperativen prognostischen Parametern unabhängig war. Das deutet auf eine klinische Anwendungsmöglichkeit der ESRP-Messung hin. Red. ◀

Freytag M, Kluth M, Bady E, et al. 2020. Epithelial splicing regulatory protein 1 and 2 (ESRP1 and ESRP2) upregulation predicts poor prognosis in prostate cancer. BMC Cancer 20:1220.

• Zwischen nukleärer ESRP-Expression und ungünstigen Tumoreigenschaften bestand ein eklatanter Zusammenhang.

• Die Expression von ESRP1 und/oder ESRP2 sind unabhängige Prognosemarker mit einem Potenzial für die routinemäßige Anwendung.

• Die Expression von ESRP1, ESRP2 und von ESRP1/ESRP2 kombiniert hatten eine von allen etablierten prä- und postoperativen Prognosefaktoren unabhängige prognostische Bedeutung.

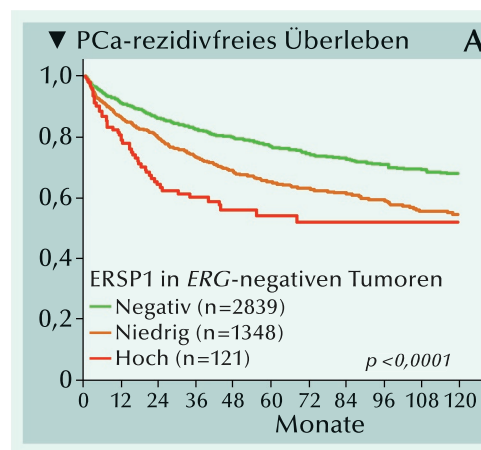


Abb. A: Prognostische Relevanz von ESRP1 bei *ERG*-negativen Tumoren (n = 4.344).

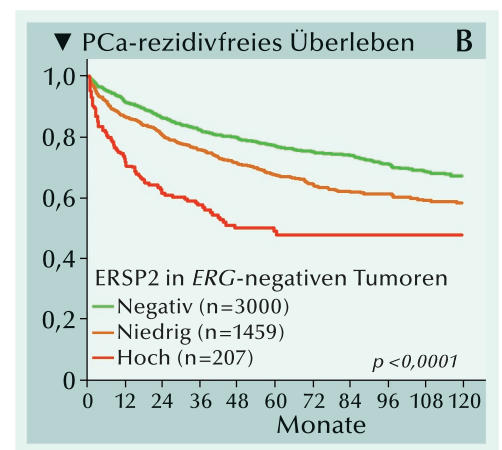


Abb. B: Prognostische Relevanz von ESRP2 bei *ERG*-negativen Tumoren (n = 4.344).

Testosteronbehandlung hilft einen Typ-2-Diabetes zu vermeiden oder rückgängig zu machen

Männer mit metabolischen Erkrankungen können symptomatischen Testosteronmangel entwickeln. Und niedrige Serum-Testosteronspiegel können wiederum zur Entwicklung eines Typ-2-Diabetes führen. Aktuell wiesen australische Untersucher in der T4DM-Studie (Testosterone for Diabetes Mellitus) nach, dass bei prädiabetischen, übergewichtigen Männern durch die Behandlung mit Testosteron eine Insulinresistenz rückgängig gemacht oder deren Fortschreiten zum manifesten Diabetes über die Effekte eines Lifestyle-Programms hinaus verhindert werden kann.

• Unter der zweijährigen Testosteron-Behandlung hat sich die Zahl der Männer mit Typ-2-Diabetes in stärkerem Maße verringert als mit einem Lifestyle-Programm alleine.

• Die vorteilhaften Effekte auf den Glukosestoffwechsel waren von der Testosteron-Konzentration zu Baseline unabhängig.

• Die Testosteron-Behandlung war im Gegensatz zur Placebo-Anwendung mit einer verstärkten Abnahme der Fettmasse, einer Zunahme der Skelettmuskelmasse und Muskelkraft wie auch einer verbesserten Sexualfunktion assoziiert.

• Die Behandlung mit Testosteron stand im Vergleich mit Placebo nicht vermehrt mit kardiovaskulären Ereignissen oder Prostatakrebs in Verbindung.

In die T4DM-Studie (Testosterone for Diabetes Mellitus), eine Placebo-kontrollierte Zweijahresstudie der Phase 3b wurden an sechs australischen Zentren nach einem Prä-Screening 1.007 Männer eingeschlossen. Die Teilnehmer wurden allesamt in ein Lifestyle-Programm aufgenommen und sie erhielten über zwei Jahre randomisiert (1:1) intramuskuläre Injektionen von entweder Testosteronundecanoat (1000 mg) zu Baseline, nach 6 Wochen und dann alle 3 Monate oder entsprechend Placebo.

Charakteristika der Analysekohorte und Adhärenz

Die Studienteilnehmer waren 50-74 Jahre alt, sie hatten einen Taillenumfang von ≥ 95 cm, einen Testosteronspiegel von $\leq 14,0$ nmol/l (kein manifester Hypogonadismus) und eine beeinträchtigte Glukosetoleranz (oraler Glukosetoleranztest [oGTT]-2h-Glukose 7,8-11,0 mmol/l) oder einen neu diagnostizierten Typ-2-Diabetes. Die jeweils für die Intention-to-Treat-Population vorgesehenen Primärendpunkte waren ein Typ-2-Diabetes (oGTT-2h-Glukose $\geq 11,1$ mmol/l) und die mittlere Veränderung der oGTT-2h-Glukose nach zwei Jahren.

Zwischen beiden Gruppen bestanden in den Baseline-Charakteristika keine signifikanten Unterschiede. Von 413 (82%) Teilnehmern in der Placebo-Gruppe und 443 (88%) in der Testosteron-Gruppe waren die 2-Jahres-oGTT-Ergebnisse verfügbar. Von ihnen hatten zu Baseline 172 einen Typ-2-Diabetes. Nach einem Jahr hielten sich noch

847 (84%) der Probanden an den Behandlungsplan. In der Placebo-Gruppe hatten 131 (26%) Teilnehmer und in der Testosteron-Gruppe 116 (23%) Männer die Behandlung früher als nach zwei Jahren abgebrochen. In 1 vs. 25 Fälle war der Grund ein im Protokoll festgelegter Hämatokrit-Anstieg.

Primärendpunkte

Nach zwei Jahren lag der 2h-Glukose-Wert bei 87 (21%) der 413 verfügbaren Messergebnisse in der Placebo-Gruppe und bei 55 (12%) der 443 Ergebnisse in der Testosteron-Gruppe bei 11,1 mmol/l oder darüber (relatives Risiko 0,59; $p=0,0007$). Die mittlere Veränderung des oGTT-2h-Werts von Baseline betrug $-0,95$ mmol/l in der Placebo-Gruppe und $-1,70$ mmol/l in der Testosteron-Gruppe ($p<0,0001$). In adjustierten Analysen blieben die Behandlungseffekte weitgehend unverändert.

Sekundärendpunkte

Zwischen den Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied in der Compliance mit dem Lifestyle-Programm oder ausreichender körperlicher Betätigung. Bei einem größeren Anteil der Männer in der Testosteron-Gruppe hatte sich nach zwei Jahren der 2h-Glukose-Plasmaspiegel normalisiert. Der HbA1c-Wert blieb in beiden Gruppen vergleichbar. Andererseits war die Abnahme des Nüchternblutzuckers, des Hüftumfangs, der Gesamt- und der Bauchfettmasse sowie andererseits die Zunahme der Gesamt- und der Armmuskelmasse wie auch der Handgriffstärke in der

Testosteron-Gruppe stärker ausgeprägt als in der Placebo-Gruppe. Die Männer in der Testosteron-Gruppe hatten im Vergleich zu Placebo-Gruppe signifikante Verbesserungen der International Index of Erectile Function (IIEF)-Subskalen erektile Funktion, Orgasmusfunktion, sexuelles Verlangen, Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr und sexuelle Gesamtzufriedenheit. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht bezüglich der Symptome des unteren Harntrakts.

Therapiesicherheit

Nach zwei Jahren bestanden zwischen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Veränderungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Bei sechs Teilnehmern der Placebo-Gruppe und bei 106 Teilnehmern der Testosteron-Gruppe wurde ein Hämatokrit von 54% überschritten. Eine PSA-Erhöhung $\geq 0,75$ µg/ml wurde in 19% bzw. 23% der Fälle ermittelt.

Gravierende unerwünschte Ereignisse kamen bei 37 (7,4%) in der Placebo-Gruppe und 55 (10,9%) in der Testosteron-Gruppe vor – darunter Arrhythmien (3 vs. 8), ischämische Herzkrankheit (13 vs. 7), zerebrovaskuläre Krankheit (3 vs. 4), benigne Prostatahyperplasie (3 vs. 8), Prostatakrebs (5 vs. 4), Depression (3 vs. 1) und venös-thrombotische Ereignisse (0 vs. 2). *jfs* ◀

Wittert G, Bracken K, Robledo KP, et al. 2021. Testosterone treatment to prevent or revert type 2 diabetes in men enrolled in a lifestyle programme (T4DM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, 2-year, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9:32-45.

Testosteron bei Männern mit chronischem Schmerzsyndrom

Ältere Männer leiden häufig an chronischen Schmerzen wie Rückenproblemen und Omarthralgie, die auch als Symptome des Late-onset-Hypogonadismus (LOH)-Syndroms gelten. Bei solchen Patienten wurde die Effektivität einer Testosteronersatztherapie (TRT) hinsichtlich Schmerzlinderung und verbesserter Lebensqualität gegenüber einer Kontrollgruppe verglichen.

Bei hypogonadalen Männern mit Schmerzsyndrom (31 in der TRT-Gruppe und 29 Kontrollen) wurden chronische Schmerzen und psychisches Wohlbefinden anhand der Short Form Gesundheitsfragebogen (SF-36)-Subskalen (body pain [BP]-Subdomäne) bzw. (mental Health [MH]-Subdomäne) bewertet.

Patientencharakteristika

Das mittlere Alter der Patienten in der TRT-Gruppe und der Kontrollgruppe waren 66,0 Jahre bzw. 69,4 Jahre. Die mittleren Spiegel an freiem Testosteron betrugen 7,60 bzw. 6,84 pg/ml. In beiden Gruppen hatten jeweils 9 Männer Analgetika eingenommen.

Effektivität der TRT

Bei den Männern der TRT-Gruppe hatten sich die BP-Subdomäne des SF-36-Gesundheitsfragebogens von 44,2 auf 49,0, die MH-Subdomäne von 51,9 auf 54,1, die Frage 4 der Aging Male Symptoms (AMS)-Skala (Schlafprobleme) von 2,51 auf 1,80 und AMS-10 (Abnahme an Muskelkraft) von 2,80 auf 2,51 nach 6 Monaten signifikant verbessert. Bei den Kontrollprobanden traten bei keinem der untersuchten Parameter signifikante Veränderungen auf. Bei den mit Testosteron substituierten Männern war der PSA-Spiegel von Baseline bis zum Termin nach 6 Monaten signifikant verändert. Die Erhöhung wurde als nicht klinisch signifikant erachtet.

Vergleiche zwischen Interventions- und Kontrollarm

Weitere Vergleiche zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ergaben für die BP-Subdomäne +4,81 vs. -0,335, für die MH-Subdomäne +2,16 vs. -2,84, für die AMS-4 -0,709 vs. +0,103 und für die PSA-Spiegel +0,3451 vs. +0,063 ng/ml (allesamt signifikant). Das deutet darauf hin, dass chronische Schmerzen und Aspekte der Lebensqualität bei älteren Männern mit LOH mit einer 6-monatigen TRT gelindert werden können. *Red. ◀*

Kato Y, Shigehara K, Kawaguchi S, et al. 2020. Efficacy of testosterone replacement therapy on pain in hypogonadal men with chronic pain syndrome: A subanalysis of a prospective randomised controlled study in Japan (EARTH study). *Andrologia* 52:e13768.

• Mit sechs Monaten einer Testosteronersatztherapie lassen sich bei hypogonadalen Männern mit Schmerzsyndrom die Schmerzen und verschiedene Bereiche der Lebensqualität bessern.

• Die TRT trug auch zur Verbesserung des psychischen Wohlbefindens und von Schlafstörungen bei.

Diätformen und Testosteron

Fettarme Ernährung nicht für alle Männer empfehlenswert

Lebensstil-Modifikationen mit einer kalorienreduzierten Ernährung wirken sich bei adipösen Männern mit Testosteronmangel positiv aus. Doch Ernährungseffekte auf den Testosteronspiegel waren unsicher. Weil Testosteron ein Cholesterinderivat ist, könnte sich eine veränderte Fettaufnahme auf den Testosterinspiegel auswirken. In einer jüngeren Studie mit übergewichtigen Männern, die sich fettreduziert (15% Fettanteil) ernährten, wurde ein Abfall der Testosteronwerte um 12% registriert. Aktuell wurde bei einer großen, repräsentativen Auswahl an Patienten die Beziehung des Serum-Testosteronspiegels mit fettarmen, mediterranen und kohlenhydratminimierten Diäten untersucht.

Für die Analyse bedienten sich die Autoren der US-Gesundheitsreports (NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey). In ihm werden jährlich Daten aus der Allgemeinbevölkerung erhoben, wobei Informationen über Diagnosen, Komorbiditäten, sportliche Aktivitäten und Ernährung von den Teilnehmern stammen. Die Analyse der Daten wurde auf sechs Umfragen beschränkt, für die gleichzeitig medizinische Informationen zum Testosteronspiegel der Männer zwischen 18 und 80 Jahren vorlagen.

Diäten und Baseline-Testosteronspiegel

Von den für eine kalorienreduzierte Ernährung im Rahmen der Studie in Frage kommenden Männern (n=3.128), hielten 764 (24,4%) eine mediterrane Diät und 457 (14,6%) eine fettreduzierte Diät ein. Zwei Männer mit kohlenhydratreduzierter Diät wurden nicht weiter berücksichtigt.

Der durchschnittliche Testosteronspiegel in der Gesamtkohorte betrug $4,36 \pm 0,07$ ng/ml. Ein Serum-Testosteronspiegel $<3,00$ ng/ml lag bei 838 (26,8%) der Männer vor.

Testosteronveränderung unter den restriktiven Diäten

Verglichen mit Männern, die keine Kalorien-Restriktion bei der „Diät“ angaben, waren die Testosteronspiegel in beiden Gruppen rund 0,30 ng/ml niedriger (jeweils signifikant $p=0,005$ bzw. $p=0,002$). Auch nach Adjustierung auf Alter, BMI, Aktivitätsstatus, Diabetes, Komorbiditäten und Prostatakarzinom blieb dieser Unterschied bestehen. *Red. ◀*

Fantus RJ, Halpern JA, Chang C, et al. 2020. The association between popular diets and serum testosterone among men in the United States. *J Urol* 203:398-404.

• Nicht adipösen hypogonadalen Männern, wird von fettreduzierten Diäten zum Hormonausgleich eher abgeraten.

• Adipöse Patienten, die mit fettarmer Diät ihr Gewicht reduzieren, profitieren trotz eines um 0,3 ng/ml reduzierten Serumtestosterons von verbesserten Begleiterkrankungen.

• Langfristig ist bei adipösen, hypogonadalen Männern ein Testosteronanstieg nach deutlicher Gewichtsabnahme gut dokumentiert.

Testosteron

Gemütsverfassung, Auftreten und Lebensqualität

Testosteron spielt bei Männern jeden Alters eine zentrale Rolle für die Aufrechterhaltung des Gleichgewichts im vielschichtigen psychologischen Netzwerk aus Gemütsverfassung, Auftreten, Selbstwahrnehmung und subjektiv empfundener Lebensqualität. Dessen durch den Testosteronspiegel beeinflusste Ausprägung wurde anhand des aktuellen Kenntnisstands dargestellt. Zudem sollte aufgezeigt werden, dass sich Lebensqualität als Summation psychologischer Variablen bei Beeinträchtigung infolge Hypogonadismus mittels Testosteronersatztherapie (TRT) verbessern lässt.

- Bei Männern gehören Wohlbefinden und Lebensqualität in das Wirkspektrum des Testosterons.
- Gemütsverfassung, Auftreten, Selbstwahrnehmung und subjektiv empfundene Lebensqualität sind durch Testosteron beeinflusst.
- Auch wenn noch nicht alle Befunde zuverlässig und belastbar sind, ist es heute gesichert, dass ausgeprägte Effekte auf Gemütsverfassung und Verhalten durch endogene Testosteronspiegel gesteuert sind und durch externe Sexualsteroid positiv beeinflusst werden können.
- Testosteron-Effekte sind wahrscheinlich durch den Androgenrezeptor-CAG-Repeat-Polymorphismus moduliert.

Gesamtlebensqualität und Gemütsverfassung

Eine Metaanalyse zur Effektivität einer TRT vs. Placebo bei hypogonadalen Männern bewertete 23 randomisierte kontrollierte Studien mit 3.090 Teilnehmern. Im Vergleich zu Placebo verbesserte jede Art von TRT die Lebensqualität signifikant (standardisierter mittlerer Unterschied -0,26; $p < 0,001$). Bei Männern mit Depressionssymptomen war der Effekt deutlich abgeschwächt.

Hypogonadismus kann die Lebensqualität und die Gemütsverfassung erwiesenermaßen negativ beeinflussen. Die Substitution des Testosterons wird als Möglichkeit zur Verbesserung dieser Parameter angesehen. Sind allerdings psychologische Symptome die einzigen Probleme eines Patienten, wird die Anwendung einer TRT zur Verbesserung von Lebensqualität und Gemütsverfassung bei Männern mit Hypogonadismus nicht zwingend empfohlen.

Depression

Die Bewertung der Depressionsindizes in einer Metaanalyse aus 11 Placebo- und einer aktiv kontrollierten Studie mit insgesamt 852 Teilnehmern ergab für jede TRT eine im Vergleich mit Placebo deutlich verbesserte depressive Symptomatik (SMD -0,23; $p < 0,001$).

Eine neuere Random Effects-Metaanalyse aus 27 randomisierten kontrollierten Studien mit 1.890 Männern hat gezeigt, dass TRT anders als Placebo mit einer signifikanten Verminderung depressiver Symptome assoziiert ist. Deren

Effekte übertrafen die Wirksamkeitsschwelle pharmakologischer Antidepressiva, die in den Exzellenz-Leitlinien des National Institute for Health and Care für eine behandlungsresistente Depression empfohlen werden.

Angst

Die mutmaßlichen Zusammenhänge von Testosteron mit Angststörungen und ihren sich in Phobien und Panikstörungen steigernden Varianten wurden noch nicht intensiv erforscht. Eine allgemeine Tendenz zur Entwicklung ungerichteter Furcht (unfocussed anxiety) sind im Zusammenhang mit erniedrigten Testosteron-Konzentrationen beschrieben worden. Ferner wurde in einer Auswahl von 3.413 selbstständig lebenden Männern eine inverse Korrelation zwischen mit der Hopkins-Symptom-Checkliste-25 ermittelten Angstsymptomen und dem Gesamt- und freien Testosteron ermittelt. Desgleichen ließ sich bei einer Auswahl von 2.042 Männern mit Sexualstörungen eine Korrelation zwischen Testosteron mit unbegründeter und phobischer Angst erkennen. Eine klinische Studienkohorte älterer Männer ($n=296$) wies einen ausgeprägten Zusammenhang der mit dem Brief Symptom Inventory und dem Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) ermittelten Angstmerkmale mit der genetisch modulierten Androgenaktivität über den CAG-Repeat-Polymorphismus des Androgenrezeptor-Gens aber nicht direkt mit dem Serum-Testosteronspiegel auf. Andererseits könnte die Anxiolyse auch durch Testosteron bedingt sein. Als Ventile der Anxiolyse, die über Testosteron-gesteuerte Mechanismen ausgeübt werden, lassen sich Wachsamkeit vor Gefahr, Verarbeitung von Belohnung, allgemeiner Angstabbau und Stressbelastbarkeit in Betracht ziehen.

lyse, die über Testosteron-gesteuerte Mechanismen ausgeübt werden, lassen sich Wachsamkeit vor Gefahr, Verarbeitung von Belohnung, allgemeiner Angstabbau und Stressbelastbarkeit in Betracht ziehen.

Aggression

Aus Kastrations- und Hormonerersatz-Studien mit Tieren ist bekannt, dass Testosteron als Triebfeder von Aggressivität fungieren kann. Was Menschen anbetrifft, ist der Komplex Testosteron/Aggression höchstwahrscheinlich nicht statisch, sondern schwankt vielmehr als Reaktion auf die aus dem Umfeld herrührenden Anzeichen der Herausforderung. Solche von Herausforderungen abhängigen Schwankungen beeinflussen sehr stark das situationsspezifische Aggressionsverhalten. Aus Metaanalysen geht hervor, dass die Baseline-Testosteronspiegel schwach mit Aggression assoziiert sind. Ferner sind Erhöhungen der Testosteron-Konzentration positiv mit Aggression assoziiert.

Selbsteinschätzung

Testosteron-Effekte auf Verhalten werden durch den Androgenrezeptor-CAG-Repeat-Polymorphismus moduliert. Das zeigte sich in der Selbsteinschätzung von 308 unabhängigen, selbstbestimmten Männern anhand einer genetisch-psychopharmakologischen Methode. Die Männer mit kürzeren CAG-Repeats profitierten stärker von der Testosteron-bewirkten Durchsetzungsfähigkeit.

Red. ◀

Zitzmann M, 2020. Testosterone, mood, behaviour and quality of life. Andrology 8: 1598-1605.

Anzeige

Schwere des Krankheitsverlaufs bei COVID-19-Patienten mit Testosteronmangel assoziiert

Männer sind deutlich häufiger als Frauen von einer Infektion mit SARS-CoV-2 betroffen und haben bei einer COVID-19-Erkrankung einen deutlich schwereren Verlauf und eine höhere Mortalität zu gewärtigen. Bisherige Daten lassen bei männlichen Covid-19-Patienten einen direkten Zusammenhang zwischen niedrigem Serum-Testosteronspiegel, pro-entzündlichen Zytokinen, Schwere der Krankheit und ungünstigen klinischen Ergebnissen erkennen.

- Bei Männern stehen schwere Covid-19-Verläufe mit verminderten Androgen- und erhöhten Östrogenspiegeln in Verbindung.

- Erhöhte Spiegel an Östradiol stehen sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit Covid-19 in Verbindung.

- Bei Männern waren schwere Krankheitsverläufe von Covid-19 mit verstärkten Zytokin- und Chemokinreaktionen assoziiert, deren Auftreten mit Testosteronmangel im Zusammenhang steht.

Testosteron bei der Infektion mit SARS-CoV-2

Kommt es bei einer Infektion mit SARS-CoV-2 zur Covid-19-Erkrankung, äußert sich diese als schweres respiratorisches Syndrom [1]. Vor der Infektion von Lungenzellen mit SARS-CoV-2 bedarf es des Primings der Virusspikeproteine [2]. Hierfür ist im Unterschied zu anderen Coronaviren, bei denen verschiedene Proteasen die Ausbreitung und Pathogenität aktivieren können, nur die Transmembran-Protease Serin 2 (*TMPRSS2*; ein androgenabhängiges Gen) befähigt [3].

Die Vorstellung einer durch Testosteron befeuerten COVID-19-Infektion basiert auf dem Umstand, dass die *TMPRSS2*-Transkription durch den aktivierten Androgenrezeptor angeregt wird [4]. *TMPRSS2* ist einerseits das am häufigsten veränderte Gen im primären Prostatakrebs und andererseits ein entscheidender Faktor,

der die Infektion von Zellen mit Coronaviren wie bereits SARS-CoV [5] und aktuell SARS-CoV-2 [6] unterstützt [7]. Hierbei wird die Modulation der *TMPRSS2*-Expression durch Testosteron als eine mögliche Ursache dafür erachtet, dass von schweren Verläufen einer Covid-19-Infektion überwiegend Männer betroffen sind. Andererseits bietet *TMPRSS2* mangels bekannter unverzichtbarer Funktionen ein lohnenswertes Ziel für Inhibitoren zur Behandlung oder Verhinderung von Virusinfektionen des Respirationstrakts [7].

Bemerkenswerterweise unterscheidet sich die konstitutive Expression von *TMPRSS2* im Lungengewebe bei Männern und Frauen auf mRNA-Ebene nicht. Allerdings variieren die individuellen mRNA-Expressionsgrade bei beiden Geschlechtern jeweils beträchtlich. Bei Frauen vorliegenden niedrigen Androgenspiegeln könnten ausreichen, um die *TMPRSS2*-

Expression zu unterstützen. Mit Hinsicht auf eine Reduktion der Suszeptibilität gegenüber Covid-19 verursachten pulmonalen Symptomen und der Covid-19-Mortalität bei Männern wurde darauf spekuliert, durch Behandlung mit Androgenrezeptor-Inhibitoren die *TMPRSS2*-Expression zu supprimieren [7]. Andererseits wurde für Prostatakrebs-Patienten unter einer Androgendeprivationstherapie kein verringertes Risiko einer Infektion mit SARS-CoV-2 ermittelt [8].

Die im Alveolarepithel gesteigerte Spaltung des Angiotensin-konvertierenden Enzyms 2 (ACE2)

durch *TMPRSS2* ist maßgebend für den vermehrten Virusbefall der Lungen [5, 6]. Bei der Infektion des Alveolarepithels bindet das SARS-CoV-2 über sein Spikeprotein an den „Rezeptor“ ACE2 (Abb. 1), d.h. es bedient sich des normalerweise lungenprotektiven Enzyms als Zugangswerkzeug in die Wirtszelle [9]. Als mögliche von Sexualhormonen abhängige Covid-19-Suszeptibilität wurde im Lysat von glatten Muskelzellen der Luftwege bei Männern eine signifikant höhere ACE2-Expression als bei Frauen bestimmt [10].

Testosteronmangel kennzeichnend für schwere Covid-19-Verläufe

Eine Reihe von Untersuchungen weist auf eine bedeutsame Rolle von Hormonen – insbesondere von Testosteron – während der Akutphase bei Covid-19-Patienten hin [4]. Bei Männern sind niedrige Testosteronspiegel häufig mit Adipositas, Typ-2-Diabetes, chronischer Nierenerkrankung, Bluthochdruck, Herzinsuffizienz und COPD assoziiert. Das sind allesamt Komorbiditäten bei Covid-19 mit beträchtlichem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf [4].

In einer an mehreren deutschen akademischen Institutionen durchgeführten Untersuchung zur geschlechterspezifischen Rolle der Sexualhormone bei der Covid-19-Pathophysiologie wurden schwerkranke Covid-19-Patienten und -Patientinnen mit gesunden Kontrollen und Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) als einer bedeutenden Covid-19-Komorbidität verglichen [11]. Der Plasma-Testosteronspiegel von Covid-19-Pa-

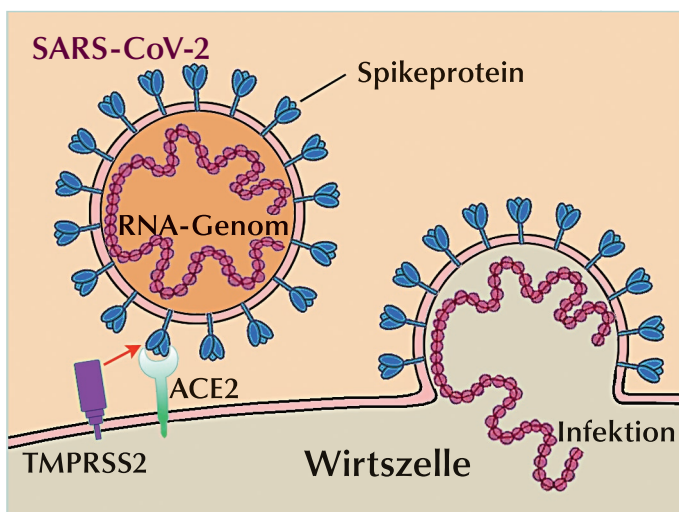


Abb.1: Mutmaßlicher Mechanismus für SARS-CoV-2-Eintritt und Infektion. Das Anheften des Virus an die Wirtszelle erfolgt über die Bindung an ACE2. Um in die Zelle eindringen zu können, muss das Spikeprotein durch die Transmembran-Protease Serin 2 (*TMPRSS2*) aktiviert werden.

tienten war im Vergleich mit dem bei gesunden Kontrollen und auch dem bei KHK-Patienten signifikant erniedrigt (Abb. 2.; $p < 0,0001$ bzw. $p = 0,04$) [11]. Die meisten Covid-19-Patienten hatten Testosteronspiegel deutlich unter den klinischen Referenzwerten.

Bei Frauen waren die Plasma-Testosteronspiegel bei gesunden Blutspenderinnen, KHK-Patientinnen und Covid-19-Patientinnen weitgehend vergleichbar [11].

Sowohl bei Covid-19-Patienten als auch bei Covid-19-Patientinnen lagen erhöhte Östrogenspiegel vor (Östradiol und Östron) [11].

Schwere des Covid-19-Krankheitsverlaufs korreliert mit proinflammatorischen Zytokin- und Chemokinreaktionen

Vorklinische und klinische Untersuchungen haben wiederholt gezeigt, dass Hypogonadismus mit erhöhten Spiegeln an proinflammatorischen Zytokinen assoziiert ist, und dass der Spiegel von IL-1 β ,

IL-6 und TNF- α bei einem Testosteronausgleich absinkt [12]. Eine durch SARS-CoV-2 hervorgerufene starke Entzündungsreaktion ist eine wesentliche Ursache für die Schwere des Krankheitsverlaufs und Tod. In diesem Zusammenhang haben proinflammatorische Zytokine eine zentrale Rolle bei der Progression von COVID-19. Hohe Spiegel an IL-6, IL-8 und TNF- α im Serum zum Zeitpunkt der Hospitalisierung waren signifikante und unabhängige Prädiktoren für das Überleben der Patienten ($p < 0,0001$, $p = 0,0205$ bzw. $p = 0,0140$) [13].

Korrelation zwischen IFN- γ und Sexualhormonspiegeln

Immunzellfunktionen und die Entwicklung von Immunzellen unterliegen vielfach dem Einfluss von Sexualhormonen. In diesem Zusammenhang wurde untersucht, inwieweit Veränderungen der Zytokin- und Chemokinreaktionen bei Covid-19-Patienten mit den entsprechenden Sexualhormonspiegeln korrelieren. Anhand linearer Regressionsanalysen ließ sich

bei 27 untersuchten Zytokinen und Chemokinen nur zwischen IFN- γ und Östradiol eine signifikante Korrelation nachweisen ($p = 0,009$). Eine entsprechende Korrelation mit Testosteron bestand nicht [11].

Das deckt sich mit der Östradiol-gesteuerten Transkription von IFN- γ , das in der Promoterregion ein Östrogen-responsives Element besitzt. IFN- γ ist ein hauptsächlicher Aktivator von Makrophagen. Dieser Prozess gilt als ein Kennzeichen schwerer Covid-19-Verläufe [11].

Red. ◀

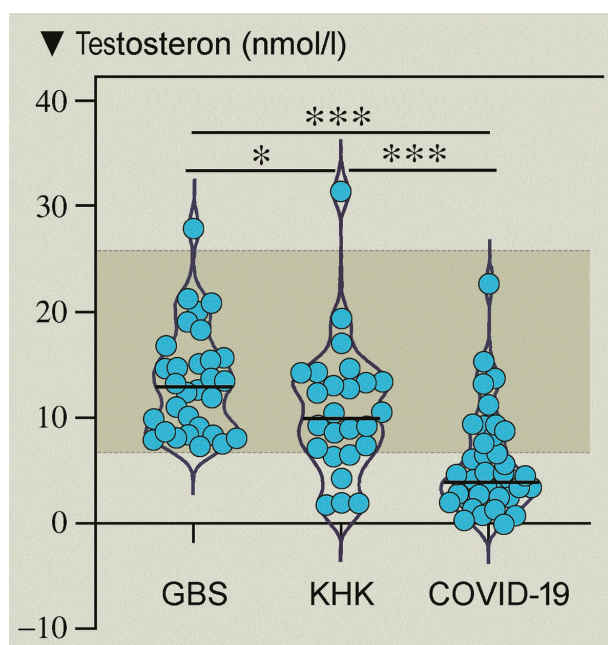


Abb. 2: Plasma-Testosteronspiegel bei Covid-19-Patienten, gesunden Blutspendern (GBS) und Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) [11].

- [1] Lukassen S, Lorenz Chua R, Trefzer T, et al. 2020. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J* 39: e105114.
- [2] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. 2020. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 181: 271-280.
- [3] Wambier CG, Goren A, 2020. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection is likely to be androgen mediated. *J Am Acad Dermatol* 83:308-309.
- [4] Hackett G, Kirby M, 2020. Testosterone deficiency in men infected with COVID-19. *Trends Urol Men's Health* 11:7-10.
- [5] Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, et al. 2014. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol* 88:1293-1307.
- [6] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Pöhlmann S, 2020. A multibasic cleavage site in the spike protein of SARS-CoV-2 is essential for infection of human lung cells. *Molecular Cell* 78, 1-6.
- [7] Stopsack KH, Mucci LA, Antonarakis ES, et al. 2020. TMPRSS2 and COVID-19: serendipity or opportunity for intervention? *Cancer Discov* 10:779-782.
- [8] Klein EA, Li J, Milinovich A, et al. 2021. Androgen deprivation therapy in men with prostate cancer does not affect risk of infection with SARS-CoV-2. *J Urol* 205:441-443.
- [9] Bhowmick NA, Oft J, Dorff T, et al. 2020. COVID-19 and androgen targeted therapy for prostate cancer patients. *Endocr Relat Cancer* 27:R281-R292.
- [10] Kalidhindi RSR, Borkar NA, Ambhore NS, et al. 2020. Sex steroids skew ACE2 expression in human airway: a contributing factor to sex differences in COVID-19? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 319:L843-L847.
- [11] Schroeder M, Schaumburg B, Müller Z, et al. 2020. Sex hormone and metabolic dysregulations 4 are associated with critical illness in male Covid-19 patients. *medRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.07.20073817>
- [12] Mohamad NV, Wong SK, Wan Hasan WN, et al. 2019. The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men. *Aging Male* 22: 129-140.
- [13] Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang H-H, 2020. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med* 26:1636-1643.

Intravesikales Oxybutynin – Eine zusätzliche Alternative bei neurogener Detrusorüberaktivität

Seit September 2020 steht Patienten mit neurologisch bedingter Überaktivität des Detrusormuskels (Neurogenic Detrusor Overactivity, NDO) mit VESOXX® (1 mg/ml Oxybutyninhydrochlorid) das erste und einzige in einem europäischen Verfahren zugelassene Arzneimittel zur intravesikalen Therapie zur Verfügung. Es wird angewendet zur Unterdrückung einer Detrusorüberaktivität aufgrund einer Rückenmarksverletzung oder Meningomyelozele (Spina bifida) bei Kindern ab 6 Jahren und bei Erwachsenen, die ihre Blase mittels aseptischer intermittierender Katheterisierung (ISK) entleeren. Intravesikales Oxybutynin kommt zum Einsatz, wenn die First-Line-Therapie mit oralen Anticholinergika nicht ausreichend wirksam war oder aufgrund von zum Teil erheblichen Nebenwirkungen nicht toleriert wurde [1].

Einfache Handhabung für Patienten

Die Therapie mit intravesikalem Oxybutynin lässt sich unkompliziert in die tägliche ISK-Routine der Patienten integrieren. Nach vollständiger Blasenentleerung über einen Katheter wird ein separat verschriebener Stufenkegeladapter auf die skalierte Fertigspritze geschraubt, welche die Oxybutynin-HCl-Lösung enthält, und anschließend mit dem Katheter verbunden. Nun kann die erforderliche Dosis direkt in die Blase instilliert werden. Mit einer Konzentration von 0,1 % Oxybutynin-HCl ermöglicht das intravesikale Oxybutynin die Instillation von nur 10 ml, um eine Dosis von 10 mg zu erreichen (1 mg/ml) [1].

Die Einstellung auf die Therapie, sowie die erstmalige Dosisanpassung, sollte auf Basis urodynamischer Parameter von einem Neuro-Urologen unter engmaschiger urodynamischer Kontrolle durchgeführt werden (s. **Abb. 1**). Da abhängig vom jeweiligen Patienten große Unterschiede hinsichtlich urodynamischer Parameter wie dem Blasendruck und der effektiven Dosis bestehen, muss das Dosierungsschema (Dosen und Zeitpunkte) immer patientenindividuell entsprechend urodynamischen Parametern vom Neuro-Urologen festgelegt werden. Im Verlauf der Behandlung mit intravesikalem Oxybutynin sollten zur Überprüfung des Therapieerfolgs die urodynamischen Parameter außerdem in regelmäßigen Abständen kon-

trolliert werden. Ziel ist die Senkung des maximalen Detrusordrucks auf unter 40 cm H₂O oder eine vollständige Hemmung der Detrusorüberaktivität [1].

Effektiver multimodaler Wirkmechanismus

Intravesikales Oxybutynin zeichnet sich durch einen multimodalen Wirkmechanismus aus [3-6]:

- Es blockiert effektiv die Muskarinrezeptoren und reduziert die präsynaptische Ausschüttung von Acetylcholin [3,4].
- Durch seinen calciumantagonistischen Effekt wirkt es direkt spasmolytisch auf den Detrusormuskel [3,4].
- Zusätzlich greift es direkt am Urothel an [3,4] und inhibiert C-afferente Fasern, wodurch eine lokalanästhetische Wirkung entsteht [4-6].

Aufgrund des multimodalen Wirkmechanismus, senkt intravesikales Oxybutynin effektiv den Detrusordruck, überführt somit ein Hochdrucksystem in ein Niederdrucksystem und schützt die Nieren langfristig [3,7-10].

Direkte Applikation in die Blase lässt weniger Nebenwirkungen erwarten

Durch die direkte Applikation von intravesikalem Oxybutynin über den Katheter in die Blase findet eine deutlich geringere Verstoffwechselung in der Leber statt, sodass weniger Nebenwirkungen im Vergleich zur oralen Therapie zu erwarten sind [11,12]. In einer offenen, randomisierten Crossover-Studie bei 20 gesunden Erwach-

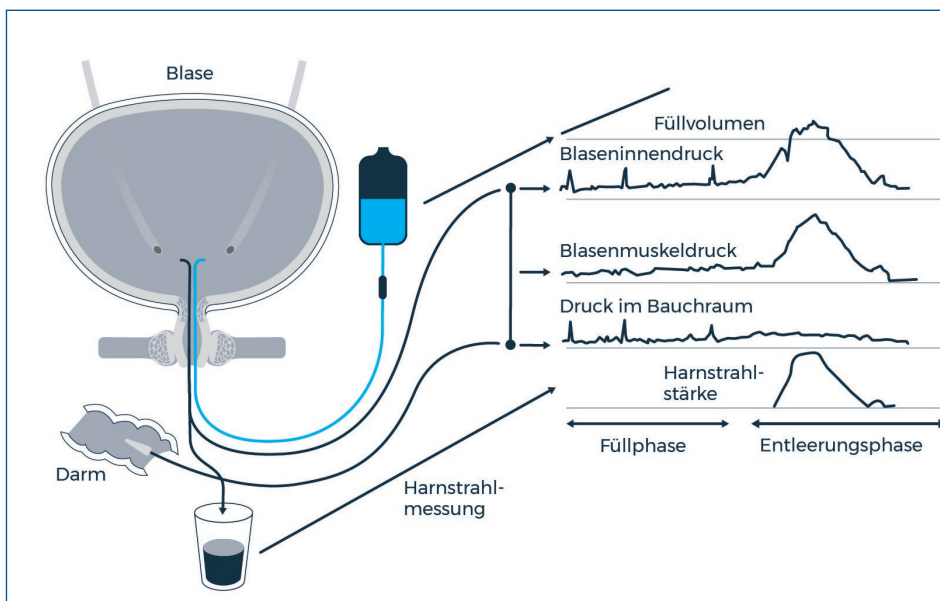


Abb. 1: Patientenindividuelle Einstellung auf Basis von urodynamischen Parametern (modifiziert nach [2]).

senen wurde eine signifikant höhere Bioverfügbarkeit (294%; 90%-Konfidenzintervall [KI] 211-408) im Vergleich zur oralen Gabe, aufgrund der Umgehung des intestinalen First-Pass-Metabolismus, nachgewiesen. Im Gegensatz dazu erreichte die systemische Exposition gegenüber N-Desethyl-Oxybutynin (N-DEOB) nur 21 % (90%-KI 15-29) der Exposition, die bei Einnahme des oralen Präparats mit sofortiger Freisetzung festgestellt wurde. Dies ist von hoher klinischer Relevanz, da N-DEOB vor allem für die Entstehung von Nebenwirkungen verantwortlich gemacht wird. Der Vergleich mit oralem Oxybutynin zeigt, dass bei intravesikaler Gabe das Verhältnis von N-DEOB zu Oxybutynin 14-fach verringert ist (s. **Abb. 2**) [11].

Diese pharmakokinetischen Vorteile wurden in einer randomisierten, prospektiven, aktiv kontrollierten, multizentrischen Open-Label-Studie bei 35 erwachsenen Patienten mit NDO auch klinisch gezeigt. Patienten unter intravesikalem Oxybutynin waren weniger von unerwünschten Wirkungen betroffen als oral behandelte Patienten (55,6 % vs. 82,4 %). Signifikante Unterschiede zugunsten der intravesikalen Anwendung wurden bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen beobachtet, die das Sehvermögen (1/10 vs. 9/14), den Gastrointestinaltrakt (8/10 vs. 14/14), das Nervensystem (2/10 vs. 8/14) und die Haut/Unterhaut (1/10 vs. 6/14) betrafen. Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen berichtet [9].

Fazit

Obwohl orales Oxybutynin zur Pharmakotherapie der ersten Wahl gehört, kann die Inzidenz von systemischen Nebenwirkungen die Compliance der Patienten beein-

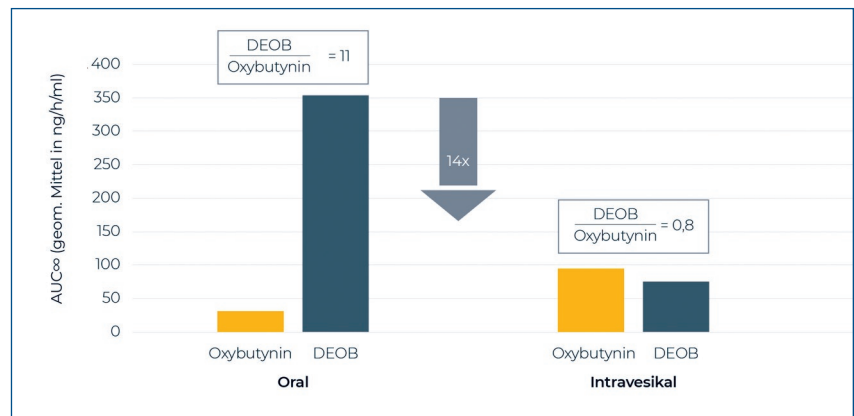


Abb. 2: Verhältnis von N-DEOB zu Oxybutynin bei intravesikaler versus oraler Gabe (modifiziert nach [11]).

trächtigen, was zu Dosisreduktionen oder sogar zum Abbruch der Behandlung führen kann [13]. Intravesikales Oxybutynin senkt mit seinem multimodalen Wirkmechanismus den Detrusordruck effektiv, schützt die Nierenfunktion langfristig und lässt durch die Umgehung des First-Pass-Metabolismus ein besseres Verträglichkeitsprofil erwarten [3,7-11]. Daher sollte intravesikales Oxybutynin bei entsprechender Indikationsstellung frühzeitig als Zweitlinien-Therapieoption sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern mit neurogener Detrusorüberaktivität in Erwägung gezogen werden. ◀

Referenzen

- [1] VESOXX Fachinformation®.
- [2] Kontinenzzentrum. Urodynamische Untersuchungen. So wird die Funktion von Harnblase und Schließmuskel untersucht. <https://www.kontinenzzentrum.ch/de/untersuchung-und-therapie/untersuchungsverfahren/urodynamischeuntersuchung.html>. Zuletzt aufgerufen am 03.02.2021
- [3] Murakami S, et al. 2003. Pharmacological Effects of KRP-197 on the Human Isolated Urinary Bladder. Urol Int. 71(3):290-298
- [4] Chapple CR, Yamanishi T, Chess-Williams R. 2002. Muscarinic receptor subtypes and management of the overactive bladder. Bek. NW einer anticholinergen Ther. (bisher b. intravesikaler Anw. v. Oxybutynin nicht beob.): Erbrechen; Anorexie; vermind. Appetit; Dysphagie; gastroösophag. Refluxkrankh.; Pseudoobstrukt. b. Risikopat. (ältere Personen od. Pat. m. Obstipat. u. b. Behandl. m. and., die intest. Motilität verring. AM); Verwirrth.-zustand; Agitiert.; Angst; Alpträume; Paranoia; Sympt. einer Depress.; Abhängigk. v. Oxybutynin (b. Pat. m. einer Vorgeschichte v. Drogen- od. Substanzmissbrauch); Arrhythmie; Hitzschlag; (Engwinkel-) Glaukom; Augeninnendruck erhöht; trockene Haut; Angioödem; Urtikaria; Photosensitivität; Überempfindlichk.; verschwomm. Sehen. Kdr. könnten empfindlicher f. d. Wirk. d. Produktes sein, insbes. in Hinblick auf psychiat. u. d. ZNS betref. NW. Warnhinw.: Enth. d. sonst. Bestandteil m. bek. Wirk. Natrium (3,53 mg/ml). Weit. Angaben: s. Fach- u. Gebrauchsinfo. Verschreibungspflichtig. FARCO-PHARMA GmbH, Gereonsmühlengasse 1-11, D 50670 Köln. Stand: 09/2020.

- [5] Kim Y, et al. 2005. Antimuscarinic agents exhibit local inhibitory effects on muscarinic receptors in bladder-afferent pathways. Urology 65(2):238-242
- [6] De Wachter S, Wyndaele JJ. 2003. Intravesical oxybutynin: a local anesthetic effect on bladder C afferents. J Urol. 169(5):1892-1895
- [7] Hirsch A, et al. 2017. Retrospektive Analyse der Wirksamkeit von Oxybutynin 0,1% Lokalthherapie nach oraler anticholinergischer Medikation bei Kindern und Jugendlichen mit neurogener Blasenfunktionsstörung durch neurogene Detrusorhyperaktivität (NDO). Vortrag 18 präsentiert auf der 30. Jahrestagung DMGP, 17.-20. Mai 2017, Ulm, Deutschland
- [8] Pannek J, Sommerfeld HJ, Bötzel U, Senge T. 2000. Combined intravesical and oral oxybutynin chloride in adult patients with spinal cord injury. Urology 55(3):358-362
- [9] Schröder A, et al. 2016. Efficacy, Safety, and Tolerability of Intravesically Administered 0.1% Oxybutynin Hydrochloride Solution in Adult Patients With Neurogenic Bladder: A Randomized, Prospective, Controlled Multi-Center Trial. Neurourol Urodyn. 35(5):582-588
- [10] Humblet M, et al. 2015. Long-term outcome of intravesical oxybutynin in children with detrusor-sphincter dyssynergia: with special reference to age dependent parameters. Neurourol Urodyn. 34(4):336-342
- [11] Krause P, et al. 2013. Pharmacokinetics of intravesical versus oral oxybutynin in healthy adults: results of an open-label, randomised, prospective clinical study. J Urol. 190(5):1791-1797
- [12] Ferrara P, D'Aleo CM, Tarquini E, et al. 2001. Side-effects of oral or intravesical oxybutynin chloride in children with spina bifida. BJU Int. 87(7): 674-678
- [13] Inoue S, Saito M, Honda M, et al. 2012. Intravesical Oxybutynin for Neurogenic Bladder in Children. Pediatr Therapeut 2:7.

VESOXX 1 mg/ml, Lösung zur intravesikalen Anwendung. Wirkst.: Oxybutyninhydrochlorid. Zus.: 1 ml Lös. enth. 1 mg Oxybutyninhydrochlorid; 1 skalierte Fertigspritze m. 10 ml Lös. enth. 10 mg Oxybutyninhydrochlorid. Sonst. Bestandt.: Salzsäure, Natriumchlorid, Wasser f. Inj.-zwecke. Anw.: Zur Unterdrück. einer Detrusorüberaktivität aufgrund einer Rückenmarksverletz. od. Meningomyelozele (Spina bifida) b. Kdrn. ab 6 J. u. b. Erw., die ihre Blase mittels sauberer intermittierender Katheterisierung entleeren u. nicht adäquat m. oralen Anticholinergika eingestellt sind. Gegenanz.: Überempfindlichk. gg. d. Wirkst. od. sonst. Bestandt.; schwere gastrointest. Erkrank. (z. B. schwere Colitis ulcerosa u. tox. Megakolon); Myasthenia gravis; Engwinkelglaukom u. Pat. m. einem Risiko dafür; begleitet. Sauerstoffther. Nebenwirk.: Harnwegsinfekt.; asymptom. Bakteriurie; Hyperprolaktinämie; Prolaktin erhöht (einmalig); Teilnahmslosigk.; Halluzinat.; kognitive Stör.; Hyperaktivität; Schlaflosigk.; Schlafstör.; Agoraphobie; Orientierungsstör.; Aufmerksamkeitsstör.; Schwindelgefühl; Kopfschmerz; Somnolenz; Erschöpf.; Dysgeusie; getrübt. Bewusstseinszustand; Bewusstlosigk.; anticholinerges Syndr.; Krampfanfall; Vertigo; Trockenes Auge; anomale Sinnesempfind. d. Auges; Akkommodationsstör.; supraventrik. Tachykardie; Hypotonie; Gesichtsröt.; Obstipat.; Mundtrockenh.; abdominale Beschwerden; Schmerzen im Unter- od. Oberbauch; Übelk.; Dyspepsie; Diarrhö; Hypohidrose; Ausschlag; nächtl. Schwitzen; (verstärkter) Harndrang; Proteinurie; Hämaturie; Stör. b. d. Entleer. d. Harnblase; Schmerzen an d. Instill.-stelle; Durst; Brustkorbschmerzen; Kältegefühl. Verring. Sauerstoffsätt. im Rahmen einer Sauerstoffther. Bek. NW einer anticholinergen Ther. (bisher b. intravesikaler Anw. v. Oxybutynin nicht beob.): Erbrechen; Anorexie; vermind. Appetit; Dysphagie; gastroösophag. Refluxkrankh.; Pseudoobstrukt. b. Risikopat. (ältere Personen od. Pat. m. Obstipat. u. b. Behandl. m. and., die intest. Motilität verring. AM); Verwirrth.-zustand; Agitiert.; Angst; Alpträume; Paranoia; Sympt. einer Depress.; Abhängigk. v. Oxybutynin (b. Pat. m. einer Vorgeschichte v. Drogen- od. Substanzmissbrauch); Arrhythmie; Hitzschlag; (Engwinkel-) Glaukom; Augeninnendruck erhöht; trockene Haut; Angioödem; Urtikaria; Photosensitivität; Überempfindlichk.; verschwomm. Sehen. Kdr. könnten empfindlicher f. d. Wirk. d. Produktes sein, insbes. in Hinblick auf psychiat. u. d. ZNS betref. NW. Warnhinw.: Enth. d. sonst. Bestandteil m. bek. Wirk. Natrium (3,53 mg/ml). Weit. Angaben: s. Fach- u. Gebrauchsinfo. Verschreibungspflichtig. FARCO-PHARMA GmbH, Gereonsmühlengasse 1-11, D 50670 Köln. Stand: 09/2020.

Anzeige

Potentielle Stellschraube für Krebs-Immuntherapie identifiziert

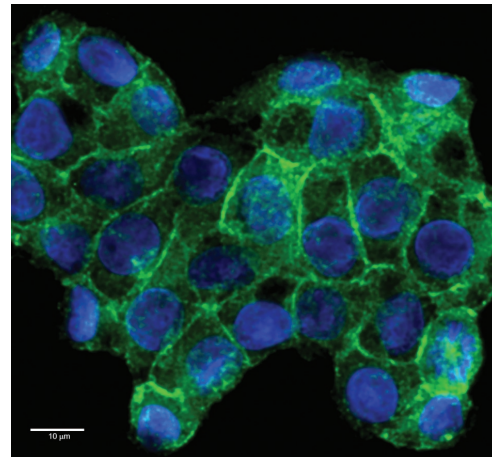
Immuntherapien haben in den letzten Jahren im Kampf gegen Krebs beeindruckende Erfolge erzielen können. Allerdings spricht nur ein Teil der Tumoren auf die bislang verfügbaren Therapien an und oft auch nur für einen begrenzten Zeitraum. Wissenschaftler haben nun in einem breit angelegten Gen-Screening eine mögliche Stellschraube für eine schlagkräftige Immunantwort des Körpers gegen Krebs identifiziert. Die Hemmung des Gens MLLT6 könnte künftig die Basis für neue Immuntherapien bilden.

Im menschlichen Körper entarten regelmäßig Zellen, die im Normalfall durch das Immunsystem frühzeitig erkannt und eliminiert werden. Nur wenn es Zellen gelingt, diesen körpereigenen Schutzvorkehrungen zu entgehen, können sie zu einem Tumor heranwachsen. Moderne Immuntherapien setzen darauf, diese Ausweichmechanismen von Krebszellen zu unterbinden. In einer breit angelegten Untersuchung von über 1.500 Genen konnte erstmals gezeigt werden, dass die Aktivität des Gens MLLT6 eine wichtige Rolle für eine erfolgreiche Immunantwort gegen Krebs spielen könnte. „In Zellexperimenten führte das Abschalten des Gens MLLT6 dazu, dass Tumorzellen wieder durch Immunzellen angegrif-

fen und vernichtet wurden. Ob sich dieser Effekt irgendwann in Therapien am Patienten übersetzen lässt, müssen nun weitere Untersuchungen zeigen.

Zur Identifikation von MLLT6 nutzten die Forscher die „Gen-Schere“ CRISPR-Cas9: Mit ihrer Hilfe deaktivierten sie in menschlichen Dickdarmkrebszellen pro Zelle jeweils eines von über 1.500 untersuchten Genen. Anschließend vermehrten sie die veränderten Zellen und untersuchten, bei welchen Zellen die Ausprägung des Oberflächen-Moleküls PD-L1 deutlich zurückgegangen war. PD-L1 bremst wichtige Immunzellen, so genannte zytotoxische T-Zellen, aus und wird von vielen Krebszellen vermehrt gebildet. Zellen mit ausgeschaltetem MLLT6-Gen bildeten deutlich weniger PD-L1.

Anschließend kultivierten die Forscher unbehandelte Tumorzellen und Tumorzellen mit ausgeschaltetem MLLT6-Gen gemeinsam mit zytotoxischen T-Zellen. Dabei zeigte sich, dass die Immunzellen die genetisch veränderten Krebszellen attackierten und vernichteten, während die unbehandelten Tumorzellen überlebten. In weiteren Experimenten zeigte sich, dass die Deaktivierung des Gens MLLT6 über die Hemmung des PD-L1-Signalwegs hinaus weitere für



Darmkrebszellen mit PD-L1 Protein (grün) auf der Oberfläche, sichtbar gemacht mittels Immunfärbung, sowie DNA (blau). PD-L1 bremst wichtige Immunzellen aus und wird von vielen Krebszellen vermehrt gebildet.

eine effektive Immunantwort wichtige Faktoren beeinflusst.

Bereits vorhandene Untersuchungen deuten darauf hin, dass das Gen MLLT6 für die Abläufe in gesunden Zellen keine essentielle Rolle spielt. Dies lässt vermuten, dass eine mögliche therapeutische Hemmung von MLLT6 mit geringen Nebenwirkungen verbunden sein könnte. *Red.* ◀

Quelle: Nationales Centrum für Tumorerkrankungen Dresden (NCT/UCC), Hochschulmedizin Dresden und Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Protein schützt Nieren vor Schäden durch Krebstherapie

In Laborversuchen konnte gezeigt werden, dass das BCL-XL-Protein die Nieren vor Schädigungen durch eine Krebstherapie schützt.

„Wir wussten bereits, dass BCL-XL in bestimmten Blutzellen ein überlebenswichtiger Faktor ist“, erläutert Dr. Kerstin Brinkmann, Autorin der Publikation. Um den Stellenwert von BCL-XL in anderen Zelltypen zu untersuchen, wurde das Protein in einem Labormodell ausgeschaltet: Mit Hilfe genetischer Methoden wurde erreicht, dass die Zellen kein funktionsfähiges BCL-XL mehr bilden. Anschließend er-

folgte eine Bestrahlung oder eine Behandlung mit chemischen Substanzen. Diese hatte fatale Auswirkungen auf die Nierenzellen. Wir schließen daraus, dass BCL-XL einen schützenden Effekt auf diese Zellen hat, so Brinkmann. Da viele Krebstherapien die Nieren schädigen, könnten unsere Ergebnisse perspektivisch zu neuen Ansätzen im Umgang mit diesen Nebenwirkungen führen.

Hohe Konzentrationen von BCL-XL kommen zudem auch in einigen Tumorzellarten vor und fördern damit deren Überleben. Ist das Prote-

in damit trotz der Schutzwirkung auf die Nieren ebenfalls ein potenzielles Ziel für Krebstherapien? Möglicherweise schon, denn es macht einen Unterschied, ob BCL-XL ganz ausgeschaltet oder nur gehemmt wird. Im ersten Fall bilden die Zellen das Protein gar nicht, wodurch die Nieren schwer geschädigt werden. Bei einer Hemmung bleibt die Nierenfunktion hingegen erhalten. ◀

Quelle: Deutsche Krebshilfe

Brinkmann K, et al. 2020. BCL-XL exerts a protective role against anemia caused by radiation-induced kidney damage. *EMBO J* 39:e105561 <https://doi.org/10.15252/embj.2020105561>

Digitaler Kongress der Andrologen: Fruchtbarkeit als Fenster zur Gesundheit des Mannes



Vom 05. bis 09. Dezember 2020 hatten die International Society of Andrology (ISA), die European Academy of Andrology (EAA) und die Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA) erstmals gemeinsam getagt. Mehr als 700 Andrologen aus der ganzen Welt haben an der Online-Premiere des Andrologie-Kongresses teilgenommen. Eine der wichtigsten Botschaften von Andrology 2020 betrifft unfruchtbare Männer, denn sie haben ein hohes Risiko für weitere Begleiterkrankungen.

Fruchtbarkeit des Mannes

Der Zusammenhang zwischen Testosteronmangel und erhöhter Sterblichkeit wurde in Studien bereits gesichert, was die Notwendigkeit der Behandlung eines Hypogonadismus unterstreicht. „Vor allem müssen wir die Fruchtbarkeit des Mannes neu bewerten und als Indikator für die Männergesundheit ansehen und un-

sere Patienten dahingehend beraten“, sagte die Kongress- und DGA-Präsidentin Sabine Kliesch. „Wir wissen heute, dass die Fruchtbarkeit ein Fenster zur Gesundheit des Mannes ist und schwerstinfertile Männer im späteren Leben deutlich häufiger Begleiterkrankungen entwickeln, die ihre weitere Lebenserwartung beeinflussen.“ Das sogenannte OAT-Syndrom (Oligoasthenoteratozoospermie) führt nach epidemiologischen Studien zu einem erhöhten Risiko für Tumorerkrankungen. Betroffene Männer haben zu wenig, zu gering bewegliche und vermehrt fehlgeformte Spermien. Ihr Risiko für Keimzelltumoren ist um das Zwei- bis Dreifache erhöht, das Risiko für Prostatakarzinome ist 1,7-fach erhöht, und ihr Risiko für Krankenhausaufenthalte wegen kardiovaskulärer Erkrankungen steigt mit abnehmender Spermienzahl. Mit Blick auf Keimzelltumoren zeigt sich eine zunehmende Bedeutung der genetischen Prädisposition und von Umweltfaktoren. In der Diagnostik sind neue „miRNAs“ den klassischen Tumormarkern (AFP, hCG, LDH) teilweise überlegen.

Die soziale Komponente der Männergesundheit machen noch unveröffentlichte Daten einer asiatischen Studie deutlich. Dem Asian Male Health Report zufolge haben unverheiratete Männer ein 3-mal höheres kardiovaskuläres Erkrankungsrisiko. Heirat reduziert das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko demnach um 46%, während ein niedriges Einkommen die Rate ischämischer Herzerkrankungen verdoppelt.

Ungewollte Kinderlosigkeit

Beim Thema ungewollte Kinderlosigkeit betonte Prof. Dr. Hermann M. Behre, dass es von zentraler Bedeutung sei, immer das infertile Paar

in den Blick zu nehmen und beide Partner zu untersuchen. Der Faktor Zeit sei dabei nicht zu unterschätzen, denn trotz großer Fortschritte bei der assistierten Reproduktion mit Schwangerschaftsraten von bis zu 80% nach vier Behandlungszyklen bleibe das Alter der Frau entscheidend für die Erfolgsrate. Studien zeigten, dass Frauen zum Zeitpunkt der künstlichen Befruchtung im Durchschnitt 35,5 Jahre alt sind und die Schwangerschaftsrate dann bei nur noch 35% liegt. Umso wichtiger ist es, dass es mittlerweile eine ganze Reihe neuer Spermienfunktionstests gibt, die ihren Weg aus der Grundlagenforschung in die klinische Anwendung finden und die Funktionsstörungen auf zellulärer Ebene sichtbar werden lassen. Das ist ein großer Fortschritt für die Behandlung des Paares mit unerfülltem Kinderwunsch.

Corona-Virus in der Andrologie

Für großen Forschungsbedarf sorgt das Corona-Virus auch in der Andrologie: Bereits jetzt wurde in einer Studie ein Zusammenhang zwischen Testosteron und dem Verlauf einer COVID-19-Erkrankung beobachtet. Danach ist ein um 95% günstigerer Krankheitsverlauf zu erwarten, wenn der Testosteronwert bei stationärer Aufnahme über 5 nmol/l liegt. Dagegen bedeutet die Testosteronabnahme von 1 nmol/l unter diesen Schwellenwert bereits ein um 42% erhöhtes Risiko für einen ungünstigen Krankheitsverlauf. Völlig unklar ist derzeit noch, ob die Expression der Rezeptoren, an denen das Virus im Hoden problemlos andocken kann, tatsächlich Effekte auf die Fruchtbarkeit haben wird.

Autorin: Juliane Schönauf

Movember Challenge zur Förderung der Männergesundheit

Das Pharmaunternehmen Takeda und die deutschen Urologen haben mit 63.821 Euro die höchste Spendensumme in der Movember-Challenge 2020 in Deutschland erzielt. Seit 30 Jahren ist Takeda für Ärzte und Patienten in Deutschland ein zuverlässiger Partner bei der Therapie des Prostatakarzinoms und engagiert sich im Bereich der Männergesundheit. Mit den gesammelten Spenden unterstützt das Unternehmen die Movember Foundation, die weltweit ausgewählte Forschungsprojekte im Bereich Prostata- und Hodenkrebs sowie Initiativen zur Suizidprävention fördert.

Takeda erhöhte die eingesammelten Spenden der Challenge-Mitglieder großzügig und rundete die Gesamtsumme der Spenden um weitere 30.000 Euro auf. Zusammen mit den zahlreichen Privatspenden erzielte man für die Movember Foundation insgesamt 63.821 Euro. ◀

Prostatakrebs-Früherkennung: PSA-Wert-Bestimmung keine Kassenleistung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat gegen den PSA-Test als Kassenleistung entschieden: Anders als von der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) empfohlen, wird die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) nicht Teil der gesetzlichen Prostatakrebs-Früherkennung, sondern bleibt weiterhin eine Selbstzahlerleistung.

Die PSA-Bestimmung bleibt wie bisher auf die Verlaufskontrolle bei bereits behandelten gesetzlich Versicherten oder zur Abklärung eines auffälligen Tastbefundes der Prostata beschränkt. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat sich gegen eine Erweiterung der Früherkennung von Prostatakrebs um ein Screening mittels PSA-Wert-Bestimmung entschieden. Zuvor wurde geprüft, ob der Einsatz auch bei der Untersuchung von gesunden Männern Behandlungsvorteile bei der Prostatakrebstherapie mit sich bringen würde.

Grundlage dafür war ein Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), der das Schadenspotenzial höher gewichtet als den Nutzen. Danach kommt es beim Einsatz des Screenings in der Früherkennung zu

einer hohen Anzahl von falsch-positiven Ergebnissen und zu Überdiagnosen, d.h. es werden Prostatakarzinome entdeckt, die etwa aufgrund eines sehr langsamen Wachstums bei älteren Männern eigentlich nicht hätten behandelt werden müssen. Diese Nutzen-Schaden-Bilanz hat auch dann Bestand, wenn es in einzelnen Fällen Vorteile – frühes Erkennen von bösartigen Tumoren, verzögertes Fortschreiten der Krankheit sowie weniger Todesfälle durch den Krebs – gibt.

Einen festgelegten Normalbereich des PSA-Wertes gibt es nicht. Deutsche Fachgesellschaften sehen allerdings in der Regel ab einem Wert von 4 ng/ml einen Klärungsbedarf.

Ein erhöhter PSA-Wert kann ein erster Hinweis auf Prostatakrebs sein, er kann aber auch viele andere Ursachen haben: wie Prostatitis, BPH, eine Harnwegsentzündung. Auch vorangegangener Druck zum Beispiel beim Sport, Geschlechtsverkehr oder Untersuchungen können den PSA-Wert erhöhen. Erschwerend kommt hinzu, dass auch ein normaler PSA-Wert keinen Prostatakrebs ausschließen kann, in seltenen Fällen kann der PSA-Wert trotz

Prostatakrebs im normalen Bereich liegen. Gemessen an der Neuerkrankungsrate ist das Prostatakarzinom in Deutschland mit 23 Prozent aller Krebserkrankungen die häufigste Tumorerkrankung des Mannes. Als wichtigster Risikofaktor gilt das Alter. Prostatakrebs tritt überwiegend bei älteren Männern jenseits von 70 Jahren auf, Männer vor dem 45. bis 50. Lebensjahr sind hingegen kaum betroffen. Der GKV-Leistungskatalog bietet für Männer ab 45 Jahren einmal pro Jahr eine Früherkennungsuntersuchung an, um eine Krebserkrankung der Prostata und des äußeren Genitals zu vermeiden. Basis dafür ist die Krebsfrüherkennungs-Richtlinie des G-BA.

Diese Früherkennungsuntersuchung umfasst u.a. eine gezielte Anamnese, die Inspektion der entsprechenden Hautareale, das Abtasten der Prostata vom After aus sowie eine anschließende Beratung zum Untersuchungsbefund. Die Bestimmung des PSA-Werts im Blut ist nicht Bestandteil der gesetzlichen Früherkennung, da die Aussagekraft bei gesunden Männern derzeit als zu unsicher eingestuft wird. ◀

Quelle: G-BA

Deutsche Gesellschaft für Urologie kritisiert die G-BA-Entscheidung

Die G-BA-Entscheidung ist gefallen: Anders als von der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) empfohlen, wird die PSA-Bestimmung nicht Teil der gesetzlichen Prostatakrebs-Früherkennung, sondern bleibt weiterhin eine Selbstzahlerleistung. Die DGU bedauert diese Entscheidung und kritisiert sie als großen Rückschlag bei der Früherkennung des Prostatakarzinoms. In der jahrzehntelangen kontrovers geführten Debatte um die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) hatte sich die Fachgesellschaft stringent für den PSA-Test als unverzichtbaren Baustein der Prostatakrebs-Früherkennung ausgesprochen und mit der ärztlichen S3-Leitlinie „Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ sowie der entsprechenden Patientenleitlinie einen, dem jeweiligen Wissensstand ange-

passten, Leitfaden für die Früherkennung etabliert. In dem gesundheitspolitischen Bewertungsprozess der letzten zwei Jahre hat die DGU ihre wissenschaftliche Position mit zahlreichen Institutionen und nationalen wie internationalen Fachgesellschaften sowie dem Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe (BPS) nachdrücklich in die Entscheidungsgremien eingebracht.

Diese Position hat der G-BA nun ignoriert und auch künftig wird PCa-Früherkennung ausschließlich über die digital-rektale Untersuchung erfolgen. „Damit wurde eine bisher einmalige Chance vertan, die Prostatakrebs-Früherkennung nach dem Stand zeitgemäßer Diagnostik zu verbessern“, kommentiert Prof. Maurice Stephan Michel.

„Es bleibt zu betonen, dass es bei der Bestimmung des PSA-Werts nicht um eine systematische, rein altersbezogene Reihenuntersuchung geht, wie es der bedau-

erlicherweise verwendete Begriff Screening impliziert, sondern um einen wesentlichen Grundstein für eine risikoadaptierte, individualisierte Prostatakarzinom-Früherkennung nach leitliniengerechter Aufklärung mit partizipativer Risiko-Nutzenabwägung durch den Urologen. Dieses individuelle Vorgehen und die gemeinsame Entscheidung von Urologen und Patient führen zu einem differenzierten Einsatz der PSA-Bestimmung, der falsch-positive Befunde sowie Überdiagnosen und -therapien auf ein in der Onkologie vertretbares Maß minimiert“, erklärt Prof. Arnulf Stenzl. Außerdem lasse der G-BA bei seiner Bewertung den vermehrten Einsatz der aktiven Überwachung beim Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil unberücksichtigt. ◀

Quelle: DGU

Avelumab – neue Therapieoption beim Urothelkarzinom

Die Europäische Kommission hat die Zulassung für Avelumab (Bavencio®) als Monotherapie für die Erstlinien-Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (UC) ohne Krankheitsprogression nach platinbasierter Chemotherapie erteilt.

In der zulassungsrelevanten Studie JAVELIN Bladder 100 erzielte Avelumab plus bestmögliche Begleitbehandlung (BSC) als Erstlinien-Erhaltungstherapie eine signifikante Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens (OS) im Vergleich zu alleiniger BSC zum vordefinierten Zeitpunkt der Zwischenauswertung (Daten-Cut-off: 21.10.2019): 21,4 Monate vs. 14,3 Monate in der koprimären Population aller randomisierten Patienten. In der koprimären Population der Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren (n=358) war das OS unter Avelumab plus BSC ebenfalls signifikant länger (Median nicht erreicht; 95% KI: 20,3, nicht erreicht) vs. alleinige BSC (17,1 Monate).

Basierend auf diesen Daten wurde das Erstlinien-Erhaltungstherapieschema von Avelumab in die kürzlich aktualisierten ESMO-Behandlungsleitlinien (ESMO Clinical Practice Guidelines) zu Blasenkrebs aufgenommen.

Auch die aktualisierten OS-Ergebnisse zum erfolgten Daten-Cut-off am 19.01.2020 belegten für Avelumab im Vergleich mit alleiniger BSC eine signifikante Verlängerung des OS bei allen randomisierten Patienten. Das mediane OS betrug 22,1 Monate im Vergleich zu 14,6 Monaten unter alleiniger BSC.

Bavencio® (Avelumab) ist ein humaner Antikörper, der gegen den programmierten Zelltod-Liganden 1 (PD-L1) gerichtet ist. In Kombination mit Axitinib ist Avelumab als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (RCC) bereits zugelassen. ◀

Quelle: Pressemitteilung Merck KGaA

Pflanzliche Isothiocyanate reduzieren Erkältungen um 50 %

Zusätzlich zu den bekannten Verhaltensregeln zum Schutz vor einer Ansteckung können auch antiviral wirksame Pflanzensubstanzen wie die Senföle (Isothiocyanate, ITC) aus Kapuzinerkresse und Meerrettich dazu beitragen, wiederkehrende Atemwegsinfektionen zu vermeiden. Eine placebokontrollierte Doppelblind-Studie belegt: Das ITC-Gemisch reduziert bei Langzeitanwendung die Erkältungshäufigkeit nachweislich um etwa 50%. Auch bei akuten unkomplizierten Atemwegsinfektionen kann die Phytokombination (Angocin® Anti-Infekt N) aufgrund ihrer antiviralen, antibakteriellen und antiphlogistischen Eigenschaften als First-Line-Therapie eingesetzt werden. Durch eine 3fache Wirkung werde nicht nur eine Besserung der Symptome, sondern auch eine Bekämpfung der Erreger ermöglicht sowie eventuellen bakteriellen Superinfektionen entgegengewirkt.

In der Naturmedizin werden ITC bereits seit Jahrhunderten bei Infektionen der Atem- und Harnwege eingesetzt und zählen heute zu den mit am besten untersuchten arzneilich wirksamen Pflanzensubstanzen. Bereits seit 1950er Jahren ist bekannt, dass die ITC aus Kapuzinerkresse die Vermehrung von Influenza-Viren wirkungsvoll reduzieren können. Aktuelle In-vitro-Untersuchungen an der Universität Gießen ergaben außerdem, dass die Pflanzensubstanzen die Vermehrung des Influenzavirus H1N1 und sowie von einigen Rhinoviren in menschlichen Lungenzellkulturen hemmen. Auch eine ausgeprägte Wirkung gegenüber grampositiven und gramnegativen Bakterien ist umfangreich belegt. Dazu gehören auch die häufigsten bakteriellen Erkältungserreger und multiresistente Bakterien wie *K. pneumoniae* oder *E. coli*, gegen die chemisch-synthetische Antibiotika immer häufiger wirkungslos sind. Aufgrund des Multi-Target-Wirkmechanismus der ITC wird die Entwicklung möglicher Resistenzmechanismen deutlich erschwert. ◀

Referenzen abrufbar online unter www.urologen-infoportal.de/berichte

Quelle: Pressemitteilung Repha GmbH

Vertriebsrechte für Deflux® jetzt bei Farco-Pharma

Ab sofort verantwortet Farco-Pharma die Vertriebsrechte für Deflux® in Deutschland, Österreich und der Schweiz. Die minimalinvasive Behandlung kommt zum Einsatz bei der Behandlung von Kindern mit vesikoureteralem Reflux (VUR).

In der Regel verhindert der Ventilmechanismus der Harnleitermündung den Rückfluss von Urin in den Harnleiter und die Niere. Bei VUR-Patienten ist dieser Mechanismus gestört. Die Therapie stoppt den Rückfluss von Urin in den Harnleiter. Das Gel wird im minimalinvasiven Verfahren an der Stelle injiziert, an der die Harnleiter mit der Blase verbunden sind. Der Rückfluss des Urins in die Nieren wird durch die Behandlung unterbunden. In das an der Verbindung von Harnleiter und Blase injizierte Gel wachsen allmählich Bindegewebszellen ein und bilden neues Gewebe. In Studien erwies sich die Behandlung mit Deflux® bei bis zu 93 Prozent der Kinder als erfolgreich. Das Medikament besteht aus Dextranomer und Hyaluronsäure. Das Gel ist in Glasspritzen mit Luer-Lock-Anschluss und 1 ml Inhalt erhältlich. ◀

Quelle: Farco-Pharma GmbH

Neu: Elevit® FOR MEN

Elevit® FOR MEN ist ein Nahrungsergänzungsmittel speziell für Männer, die mit ihrer Partnerin ein Kind planen. Es enthält eine ausgewählte Kombination aus Mikronährstoffen, die einen positiven Einfluss auf die männliche Vitalität und Fertilität haben: Vitamin B6 unterstützt den Energiestoffwechsel, Folsäure und Vitamin B12 tragen zur Verringerung von Müdigkeit bei. Zink unterstützt die Fortpflanzung und hat einen Anteil am Erhalt eines normalen Testosteronspiegels im Blut. Selen und Vitamin C und E schützen Spermazellen vor oxidativem Stress. Auch Lycopin und L-Carnitin weisen antioxidative Eigenschaften auf. Erhältlich nur in Apotheken. ◀

Quelle: Online-Pressekonferenz: „It takes two – zur Schwangerschaft gehören zwei“ am 27. Januar 2021; Veranstalter Bayer Vital GmbH

Prostatakrebs: Kostenerstattung bei ambulanter Versorgung mit Seed-Implantation

Die Seed-Implantation bei Prostatakrebs soll nun auch als ambulante Behandlung von den gesetzlichen Krankenversicherungen in Deutschland erstattet werden. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) erkennt den Nutzen der Methode als hinreichend belegt sowie deren medizinische Notwendigkeit als gegeben an.

Im Ergebnis der Betrachtung von Nutzen und medizinischer Notwendigkeit lässt sich mit der Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ein PSA-basiertes rezidivfreies Überleben erreichen, das mit anderen kurativen Therapien (radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie) vergleichbar ist. Das Nebenwirkungsprofil der LDR-Brachytherapie zeigt Vorteile im Hinblick auf Erhalt der Kontinenz

und Sexualfunktion sowie Darmfunktion, resümiert der G-BA in seiner Gesamtbewertung der interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil.

Die stationäre Seed-Brachytherapie ist in Deutschland seit 2004 im Abrechnungskatalog der Krankenkassen enthalten. ◀

Quelle: Eckert & Ziegler BEBIG, Berlin.

Eligard® ab sofort bei Recordati Pharma

Recordati hat mit Tolmar International Ltd. einen Lizenzvertrag zur Vermarktung von Eligard® (Leuprorelinacetat) in Europa und einigen weiteren

Ländern abgeschlossen. Eligard® ist ein sich bereits im Markt befindliches Präparat zur Behandlung des hormonabhängigen, fortgeschrittenen Prostatakarzinoms und wurde bislang in Deutschland von Astellas vertrieben. Zusätzlich wird das Medikament in Kombination mit Radiotherapie für die Behandlung von lokalisiertem Hochrisiko- und lokal fortgeschrittenem hormonabhängigem Prostatakarzinom verwendet.

Das Präparat enthält Leuprorelinacetat als Pulver, das vor der Injektion mit einem Copolymer (Atrigel®) gemischt und dann subkutan injiziert wird. Das Medikament ist in drei verschiedenen Dosierungen verfügbar, die als Depot über einen Zeitraum von einem, drei oder sechs Monaten wirken. Die Applikation erfolgt mittels einer vergleichsweise dünnen Nadel und bietet die Möglichkeit, das Produkt an regelmäßig wechselnden Stellen des Körpers zu applizieren. ◀

Quelle: Recordati Pharma GmbH

urologen.info

19. Jahrgang 2021

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. 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 Machters
Prof. Dr. med. Matthias Oelke
Prof. Dr. med. Detlef Rohde
Prof. Dr. med. Tim Schneider
PD Dr. med. Markus Schenck
Prof. Dr. med. Frank Sommer
Prof. Dr. med. Herbert Sperling
Prof. Dr. med. Ulrich Wetterauer
PD Dr. med. Jörn H. Witt
Prof. Dr. med. Vahudin Zugor
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Druckauflage: 4 600



Lektorat:

Martin Werner

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten vom 01.01.2021

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

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

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