

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Prostatakarzinom

Statinanwendung bei Patienten unter ADT

Neue Therapieform Lutetium¹⁷⁷-PSMA-Radioligandentherapie

Urothelkarzinom

Adjuvantes Nivolumab nach radikaler Zystektomie

Venöser Thromboembolismus nach roboterassistierter radikaler Zystektomie

Urologie

Harnröhrenrekonstruktionen

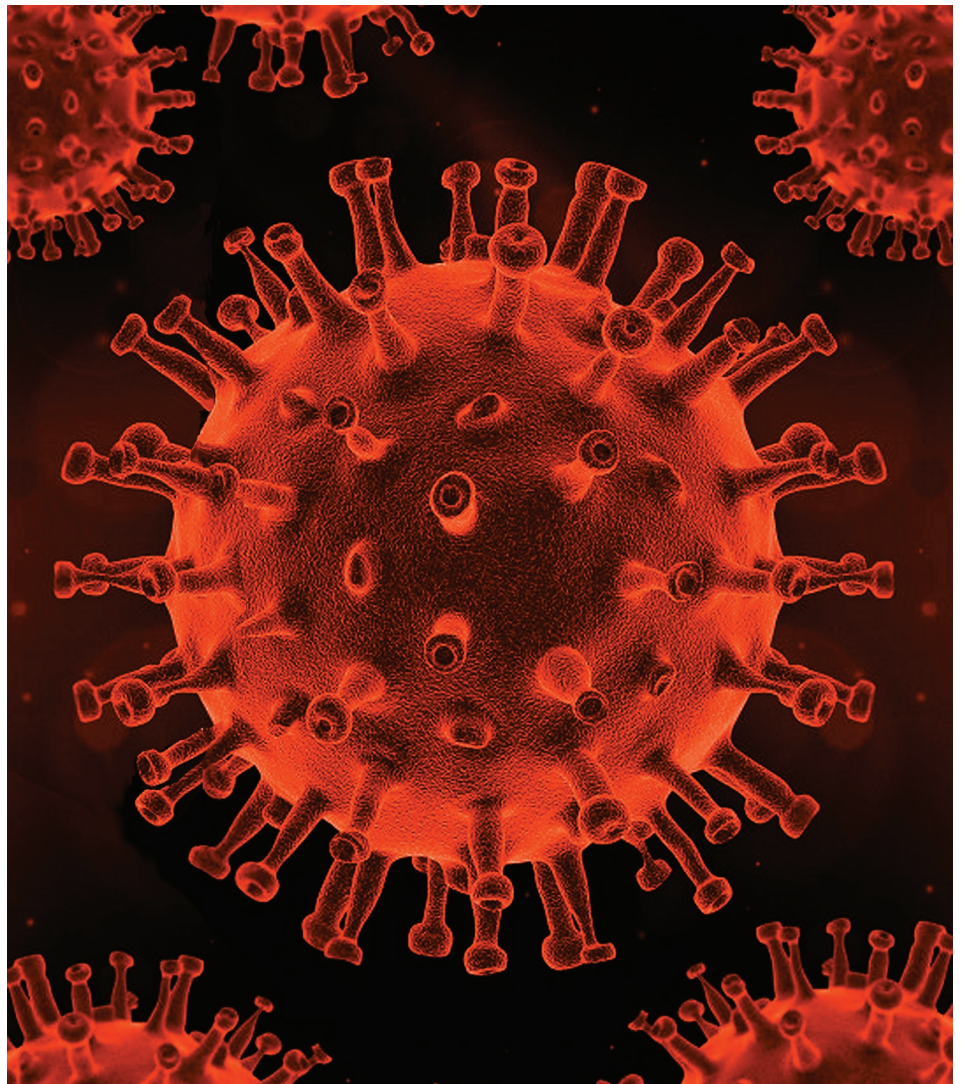
Stressinkontinenz nach Prostatektomie

Andrologie

Erythrozytose bei Transmännern

Monatliche Schwankungen der Testosteronspiegel

Berichte von der ASCO-Jahrestagung 2021



URO-ONKOLOGIE

- 76-84 **Kastrationsresistenter Prostatakrebs**
 Können Auswirkungen einer Androgendeprivationstherapie durch eine bipolare Androgentherapie rückgängig gemacht werden?
 Statinanwendung bei Patienten unter Androgendeprivationstherapie mit onkologischen Ergebnissen assoziiert
- Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs**
 Abirateron plus Prednisolon nach Fehlschlagen der Androgendeprivationstherapie
- Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO)-Screeningkohorte**
 Sterberaten der positiv getesteten Männer an oder mit dem Prostatakrebs
- Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs**
 Lutetium¹⁷⁷-PSMA-Radioligandentherapie versus Cabazitaxel
- Muskelinvasives Urothelkarzinom**
 Adjuvante Therapie mit Nivolumab versus Placebo
- Roboterassistierte radikale Zystektomie**
 Prädiktoren für venösen Thromboembolismus
- Fortgeschrittenes klarzelliges Nierenzellkarzinom**
 Erstlinienbehandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie

UROLOGIE

- 85-95 Komplexe Harnröhrenrekonstruktion bei langstreckiger Rezidivharnröhrenstenose
 Verleihen Mutationen im HOGA1-Gen einen dominanten Phänotyp, der sich als Nierensteinkrankheit manifestiert?
 Ureterchirurgie – Möglichkeiten der roboterassistierten Laparoskopie
- Stressinkontinenz im Klimakterium**
 Additive Effekte der posturalen Kontrolle zu alleinigem Bauch und Beckentraining
- Stressinkontinenz nach Prostatektomie**
 Künstlicher Schließmuskel deutlich besser als fixierte Schlinge
- Einmal täglich Vibegron bei überaktiver Blase**
 Langfristige Sicherheit und Effektivität in der doppelblinden Extensionsstudie einer Phase-3-Prüfung (EMPOWUR)

ANDROLOGIE

- 96-98 Erythrozytose bei Transmännern unter Testosteron-Anwendung
 Monatliche Schwankungen der Testosteronspiegel bei Männern mittleren Alters
 Früher Abfall der Androgenspiegel bei gesunden erwachsenen Männern: Steht dahinter ein Effekt des Alterns per se?

Kongressberichte / PHARMAFORUM / Meldungen / NEWS

- 99-107 Die Renaissance der Uroflowmetrie - Interview mit Professor Dr. Lothar Weißbach, Berlin
 Highlights von der ASCO-Jahrestagung 2021
 Harnwegsinfekte: Weniger Antibiotika nach Immunprophylaxe
 Molekulare Analyse seltener Krebserkrankungen
 Osteoprotektion in der Uro-Onkologie
 Intravesikales Oxybutynin als Behandlungsoption in der 2line-Therapie bei NDO
 mRCC: Mit Tivozanib weniger Neben- und Wechselwirkungen
- 71 Impressum

Kastrationsresistenter Prostatakrebs

Können Auswirkungen einer Androgendeprivationstherapie durch eine bipolare Androgentherapie rückgängig gemacht werden?

Ein kastrationsresistentes Prostatakarzinom (CRPC), das nach Enzalutamid progredient ist, spricht schlecht auf weitere androgengerichtete Therapien an. Positive Effekte wurden paradoxerweise bei schnellen zyklischen Schwankungen zwischen hohen und niedrigen Serumtestosteronspiegeln – einer sogenannten bipolaren Androgentherapie (BAT) – registriert. In der aktuellen Studie wurde der Frage nachgegangen, ob sich eine BAT mit rasch abwechselnder Verabreichung von hoch dosiertem Testosteron als Behandlung von metastasiertem CRPC vorteilhaft auf die Körperzusammensetzung in Verbindung mit Verbesserungen der Lipidprofile und der Lebensqualität auswirkt.

• Die bipolare Androgentherapie stand mit signifikanten Verbesserungen der Körperzusammensetzung, der Lipidparameter und der Lebensqualität im Zusammenhang.

• Daraus ergeben sich vielversprechende Aussichten eines längerfristigen gesundheitlichen Benefits für Männer mit mCRPC.

In die Studie wurden Männer aus zwei abgeschlossenen Studien mit Computertomographie (CT)-Scans zu Baseline und nach drei Zyklen einer BAT aufgenommen. Die Querschnitte des Musculus psoas major sowie von viszeralem und subkutanem Fett wurden auf Höhe von L3 gemessen.

Analysekohorte

Die Analysekohorte bestand aus 60 Patienten, von der zwei Drittel bei der Diagnose einen lokalisierten Tumor hatte und ein Drittel bereits Metastasen aufwies. In 30% der Fälle lag ein Gleason-Grad ≤ 7 , in 27% der Fälle ein Gleason-Grad 8 und in 43% der Fälle ein Gleason-Grad 9 oder 10. Die Zeit unter ADT betrug im Mittel 4 Jahre. Bis auf drei zuvor mit einer Chemotherapie behandelten Patienten hatten alle anderen zuvor Abirateron oder Enzalutamid erhalten. Der mittlere BMI zu Baseline betrug $29,3 \text{ kg/m}^2$. Als normalgewichtig, übergewichtig und adipös wurden 17%, 43% bzw. 40% der Männer eingestuft. Als Metastaseorte wurden Knochen (48), Lymphknoten (23) und innere Organe (3) ermittelt. In 13 Fällen lag mehr als ein Metastaseort vor. Das mediane PSA zu Baseline betrug $28,6 (9,6\text{--}68,2) \text{ ng/ml}$ und 27 Patienten hatten während der drei Interventionsmonate ein PSA-Ansprechen.

Körperzusammensetzung

Die Männer verloren im Mittel 8.2% des Subkutanfetts und 18.2% des

Viszeralfetts. Zumindest einigen Verlust von Subkutan- und Visceralfett hatten 83% bzw. 68% der Patienten. Die mittlere Fläche des subkutanen Fetts betrug zu Baseline 265 cm^2 , und nahm während des Follow-up auf 245 cm^2 ab ($p < 0,01$). Zugleich nahm das Visceralfett im Mittel von 233 auf 213 cm^2 ab ($p < 0,01$). Weder das Alter noch der BMI bei Beginn der BAT hatten Einfluss auf das Ausmaß von Veränderungen der Körperzusammensetzung. Auch die Dauer einer vorausgegangenen ADT wirkten sich nicht auf die Höhe des subkutanen oder viszeralen Fettverlustes aus. Die beim Subkutanfett festgestellten Veränderungen waren mit den Veränderungen des Visceralfetts positiv korreliert (Spearman-scher Korrelationskoeffizient $0,58$). Dies war von den Auswirkungen des Alters, des BMI und der ADT-Dauer unabhängig. Der Muskelquerschnitt wuchs in 3 Monaten im Durchschnitt um $12,2 \text{ cm}^2$ an. Ein gewisser Zuwachs an Muskelmasse wurde bei 97% der Patienten registriert. Die Dauer der ADT hatte einen signifikanten Einfluss auf den Grad der zugelegten Muskelmasse. Patienten mit < 4 Jahren einer vorausgegangenen ADT legten im Mittel 9,7% Muskelmasse zu. Im Vergleich dazu waren es bei ≥ 4 Jahren vorheriger ADT sogar 14,7% Zugewinn an Muskelmasse ($p = 0,003$). Der Anteil Patienten mit Sarkopenie zu Baseline ($n = 55$) hatte sich nach dem dreimonatigem Follow-up nach der BAT um 75% verringert.

Lipide

Der LDL-Spiegel nahm signifikant im Mittel um $12,4 \text{ mg/dl}$ ab. Eine Reduktion wurde bei 74% der Patienten festgestellt. Bei 32 Patienten mit einem Baseline-LDL oberhalb des optimalen Bereichs ($\geq 100 \text{ mg/dl}$), 14 (44%) hatte sich der LDL-Spiegel beim Follow-up in 14 Fällen normalisiert. Während der HDL-Spiegel im Mittel um $9,1 \text{ mg/dl}$ abnahm, erhöhte er sich bei 16% der Patienten. Die Triglycerid (TG)-Spiegel nahmen im Mittel um $26,9 \text{ mg/dl}$ ab. Davon profitierten 69% der Patienten. Von 23 Patienten, die zu Baseline einen TG-Spiegel $> 150 \text{ mg/dl}$ hatten, erreichten 48% im Follow-up den angestrebten Bereich $< 150 \text{ mg/dl}$. Zwischen den Veränderungen der Lipidparameter und Patientencharakteristika wie Alter zu Beginn der BAT, Baseline-BMI und Dauer der ADT ließen sich keine Verbindungen feststellen.

Lebensqualität

Die Niveaus der Lebensenergie und der körperlichen Funktionen wurden im dreimonatigen Studienzeitraum signifikant angehoben. Die von den meisten Patienten angegebene Verbesserungen der Leistungsfähigkeit, der Körperfunktionen und des emotionalen Wohlbefindens, waren jeweils nur zu 46%, 39% bzw. 28% als klinisch bedeutungsvoll anzusehen. *Red. ◀*

Marshall CH, Tunacao J, Danda V, et al. 2021. Reversing the effects of androgen-deprivation therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* doi:10.1111/bju.15408

Anzeige

Statinanwendung bei Patienten unter Androgendeprivations- therapie mit onkologischen Ergebnissen assoziiert

- In der Sekundär-analyse einer randomisierten Studie zu intermittierender versus kontinuierlicher Androgendeprivation wurde ermittelt, dass Statinanwendung mit signifikant verbessertem Gesamt- und PCa-spezifischem Überleben assoziiert war.

- Bei Patienten unter intermittierender Androgendeprivation war Statinanwendung mit verlängerter ADT-freier Zeit assoziiert.

- Die Studienergebnisse bekräftigen den Benefit des Statins bei Männern unter Androgendeprivationstherapie.

Die Daten zur Verbindung zwischen Statinanwendung bei Prostatakrebs (PCa) und biochemischem Rezidiv sind widersprüchlich. Positive Berichte entstammen einigen wenigen Studien, in denen Statine bei fortgeschrittenen PCa-Stadien angewendet worden sind. Allerdings wurden nur in wenigen Studien gezielt Statine und Androgendeprivationstherapie (ADT) untersucht. Anhand der Post-hoc-Sekundäranalyse einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) mit PCa-Patienten, die eine ADT begannen, sollte der Zusammenhang zwischen Statinanwendung und Ergebnissen geklärt werden.

In die RCT zu intermittierender Androgendeprivation (IAD) versus kontinuierlicher ADT waren Patienten aufgenommen worden, die >1 Jahr nach einer Primär-/Salvage-Strahlentherapie ein Prostata-spezifisches Antigen (PSA) >3 ng/ml hatten. Der Anteil Statinanwender war in den Gruppen mit intermittierender und kontinuierlicher ADT vergleichbar (42% vs 44%). Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Die Adjustierung der Analysemodelle erfolgte anhand des Alters, der Zeit von der Strahlentherapie zur ADT, des PSA-Werts zu Baseline und vorheriger ADT (Ja/Nein).

Gesamtüberleben

Nach einem medianen Follow-up von 6,9 Jahren waren 513 Patienten gestorben. Die Cox-Regressionsana-

lyse mit Statin als zeitabhängiger Kovariate ergab bei Statinanwendung eine 38%ige Reduktion des Todesrisikos, die auch nach Adjustierung für mögliche Störfaktoren signifikant blieb (HR; 0,64; $p < 0,001$).

PCa-spezifisches Überleben

Von den Todesfällen waren 219 (43%) dem PCa oder der PCa-Behandlung zuzuschreiben. Die Cox-Regressionsanalyse mit Statin als zeitabhängiger Kovariate ergab, dass Statinanwendung mit einer 36%igen Reduktion des Risikos für PCa-spezifischen Tod assoziiert war. Diese Beziehung hatte auch nach Adjustierung für Störfaktoren Bestand (HR 0,65; $p = 0,004$).

Kastrationsunabhängigkeit

Nach median 10 Jahren hatte sich bei 441 Patienten Kastrationsresis-

tenz entwickelt. Die Cox-Regression mit Statinanwendung als zeitabhängiger Kovariate ergab einen Trend für eine verlängerte Zeit bis zur Kastrationsunabhängigkeit.

ADT-freie Zeit

Als ein exploratorischer Endpunkt wurde geprüft, ob Statinanwendung mit der ADT-freien Zeit bei Patienten mit IAD ($n = 681$) assoziiert war. Wenn die gesamte behandlungsfreie Zeit als eine Ereigniszeitanalyse modelliert wurde, hatte die Statinanwendung einen vermehrten Anteil an der gesamten behandlungsfreien Zeit (median 0,85 vs. 0,64 Jahre, $p = 0,05$). *Red. ◀*

Hamilton RJ, Ding K, Crook JM, et al. 2021. The association between statin use and outcomes in patients initiating androgen deprivation therapy. *Eur Urol* 79:446-452.

Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs (mCRPC)

Abirateron plus Prednisolon nach Fehlschlagen der Androgendeprivationstherapie

In einer einarmigen Studie der Phase 4 sollten Effektivität und Sicherheit von Abirateronacetat plus Prednisolon (AAP) bei chemotherapienaiven Patienten mit frühem (mCRPC bewertet werden, deren Erstlinien-Androgendeprivationstherapie felgeschlagen war.

- Die Ergebnisse lassen erkennen, dass das Tumorwachstum auch bei Patienten, die frühzeitig Kastrationsresistenz aufweisen, noch von der Androgensynthese abhängt.

Patienten mit frühem mCRPC und bestätigter PSA-Progression innerhalb eines Jahres oder PSA-Progression ohne Erreichen eines normalen PSA-Spiegels (<4,0 ng/ml) unter der Erstlinien-ADT wurden aufgenommen und erhielten Abirateronacetat (1.000 mg) plus Prednisolon (10 mg). Primärer Endpunkt war eine PSA-Ansprechrates ($\geq 50\%$ PSA-Abfall in 12 Wochen). Sekundäre End-

punkte beinhalteten PSA-progressionsfreies Überleben (PSA-PFS) und Gesamtüberleben (OS).

Patientencharakteristika und Behandlungsmodalitäten

Insgesamt wurden 50 Patienten mit einem medianen Alter von 73 Jahren aufgenommen. Bei der Diagnose, betrug der mediane PSA-Spiegel 433,4 (7,36–1.3740,1 ng/ml) und 90% der Patienten wiesen ei-

nen Gesamt-Gleason-Score ≥ 8 auf. Ein Score von 9 war am häufigsten. Der mediane PSA-Spiegel vor Einleitung der AAP war 27,5 (2,3–294,2) ng/ml. Die mediane Dauer der initialen ADT betrug 32,4 (13,4–84,1) Wochen. In 48 Fällen kam es innerhalb eines Jahres nach Beginn der ADT zur PSA-Progression. Median wurden 8,86 (0,5–27,9) Behandlungszyklen verabreicht. Der häufigste Grund für einen Behandlungs-

abbruch war die Entscheidung des Arztes für eine andere Antitumortherapie aufgrund eindeutiger klinischer Progression (n=22) gefolgt von Tumorprogression (n=15). Insgesamt 34 Patienten erhielten eine nachfolgende Therapie. Am häufigsten waren: Docetaxel (n=23), Enzalutamid (n=12) AA (n=9) und Knochenbestrahlung (n=8).

Effektivität

Bei 27 Patienten kam es zum PSA-Ansprechen. Die mediane prozentuale Veränderung des PSA-Spiegels von Baseline betrug 61,9% (-100% bis 146%). Als mediane Zeit bis zum PSA-Ansprechen wurden 28,5 Tage und als mediane Dauer 24,1 Wochen registriert. Das mediane radiographische PFS ab der ersten

Dosis der Studienmedikation betrug 47,1 Wochen.

Bei 9 Patienten lagen zu Baseline messbare Läsionen vor. Von ihnen erreichte jeweils ein Patient Kompletansprechen bzw. partielles Ansprechen; entsprechend einer radiographischen objektiven Ansprechrates von 22,2%. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 57,1 Wochen erreichte das mediane OS ab der ersten Dosis der Studienmedikation 102,9 Wochen.

Sicherheit

Das häufigste unerwünschte Ereignis (AE) war Nasopharyngitis (n=15), gefolgt von erhöhter Alanin-Aminotransferase (ALT; n=14). Bei den AEs vom Grad 3 waren es erhöhte ALT (n=6) gefolgt von er-

höhter Aspartat-Aminotransferase (AST) und Hyperglykämie. Ein Patient mit Leberfunktionsstörung Grad 3 benötigte eine Dosisreduktion und bei vier Patienten war wegen AEs eine Unterbrechung erforderlich. Schwerwiegende AEs (je ein Patient) waren Vorhofflattern, Hyperkalzämie, Krebschmerzen, COPD, Knochenmarkinsuffizienz und Magengeschwür. Von den Untersuchern wurden von den gravierenden AEs nur Vorhofflattern, Hyperkalzämie und das Magengeschwür mit der Studienmedikation in Zusammenhang gebracht. *Red.* ◀

Kobayashi K, Okuno N, Arai G, et al. 2021. Efficacy and safety of abiraterone acetate plus prednisolone in patients with early metastatic castration-resistant prostate cancer who failed first-line androgen-deprivation therapy: a single-arm, phase 4 study. *Jpn J Clin Oncol* 51:544-551.

• In Anbetracht des Nutzen-Risiko-Profiles, wäre Abirateronacetat plus Prednisolon eine der Behandlungsoptionen für Patienten mit chemotherapienaivem frühem mCRPC.

Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO)-Screeningkohorte Sterberaten der positiv getesteten Männer an oder mit dem Prostatakrebs

Männern mit Prostatakrebs (PCa) haben eine hohe ursachenspezifische Überlebensrate, so dass sie zumeist an anderen Ursachen sterben. Die „andere“ und die Gesamtmortalität wurden bei positiv getesteten Männern der Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO)-Screeningkohorte analysiert.

Männer mit PCa-Diagnose aus der PLCO-Screeningstudie wurden entsprechend ihrem D'Amico-Risiko für lokalisierten PCa (niedrig, intermediär und hoch) sowie in fortgeschrittene Stadien klassifiziert und hinsichtlich „anderer Mortalität“ und Gesamtmortalität analysiert. Hierzu dienten 3 Coxsche Regressionsmodelle: In Modell I wurde für Alter, Rasse und das Jahr der Diagnose kontrolliert. Die Modelle II und III kontrollierten noch für andere demographische und Anamnesefaktoren bzw. für die Erstbehandlung.

In der PLCO war bei 10.859 von 76.672 Männern PCa diagnostiziert worden. In 9.248 (85,2%) Fällen war die Risikokategorie bekannt.

Das mediane Follow-up seit der Diagnose betrug 10,8 (6,8–15,0) Jahre. Von den Fällen mit bekannter Risiko-

stufe waren innerhalb von 15 Jahren 3.318 Männer gestorben – davon 631 (19%) durch PCa und 2.687 (81%) aus anderen Ursachen. Bei lokalisiertem PCa mit niedrigem, intermediärem, hohem Risiko und bei fortgeschrittenen Tumoren betrug die Rate aller Tode infolge anderer Ursachen 92%, 87%, 74% bzw. 37%.

Im Modell I waren die Hazard Ratios (HRs) für „andere“ Mortalität bei Tumoren mit intermediärem und hohem Risiko oder fortgeschrittenem Stadium 1,15, 1,46 bzw. 1,77 – mit niedrigem Risiko als Referenz. Im Modell II waren die HRs mit 1,13, 1,35 bzw. 1,63 geringfügig niedriger.

In den Modellen I und II waren die HRs für Gesamtmortalität verglichen mit „anderer“ Mortalität bei Tumoren mit intermediärem und hohem Risiko etwas und bei fortgeschrittenen Tumoren wesentlich höher. Die Erstbehandlung (Modell III) hatte

auf die HRs für „andere“ Mortalität gegenüber Modell II nur bei fortgeschrittenem Tumor einen deutlich erniedrigenden Einfluss.

Zur Bestimmung der Rolle einer erhöhten „anderen“ Mortalität bei Männern in höheren Risikostufen wurden die Anzahl und der Anteil „überschüssiger“ Tode bewertet. Diese „überschüssigen“ Tode entsprechen derjenigen Rate an „anderer“ Mortalität, die die bei Männern mit niedrigem Risiko übersteigt.

Im Vergleich zu den Männern mit lokalisiertem Niedrigrisiko-Tumor war nahezu die Hälfte aller „überschüssigen“ Tode bei Männern mit lokalisiertem PCa der intermediären und hohen Risikokategorie nicht auf PCa zurückzuführen. *Red.* ◀

Pierre-Victor D, Pinsky PF, Miller E, Parnes H, 2021. Other and all-cause mortality among men diagnosed with prostate cancer in the PLCO trial. *J Urol* 205:1372-1378.

• Unter den Männern mit Prostatakrebs war die Mortalität aufgrund nicht durch den Tumor hervorgerufener Ursachen in den höheren Risikokategorien höher als in der niedrigen Risikokategorie.

Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs (mCRPC)

Lutetium¹⁷⁷-PSMA-Radioligandentherapie versus Cabazitaxel

Lutetium-177-PSMA-617 ist ein radioaktiv markiertes kleines Molekül, mit dem sich Zellen, die prostataspezifisches Membranantigen (PSMA) exprimieren, einer β -Strahlung aussetzen lassen. Aktivität und Sicherheit der Radioligandentherapie wurden bei Patienten mit mCRPC bereits dokumentiert. Aktuell sollte ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 versus Cabazitaxel verglichen werden.

• ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 führte in Vergleich mit Cabazitaxel bei Männern mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs zu höherem PSA-Ansprechen und weniger unerwünschten Ereignissen der Grade 3 oder 4.

• Die neue effektive Therapieform ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ist eine mögliche Alternative zu Cabazitaxel.

Die Studie auf Phase-2-Ebene wurde an elf australischen Zentren durchgeführt. Hierzu wurden Männer mit mCRPC rekrutiert, bei denen Cabazitaxel als nächste Standardbehandlung geeignet erschien. Die Teilnehmer mussten über eine adäquate Nieren-, hämatologische und Leberfunktion verfügen und einen ECOG-Performance-Status 0–2 haben. Eine vorausgegangene Behandlung mit einer gegen den Androgenrezeptor gerichteten Therapie war erlaubt.

Die Männer unterzogen sich ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET- und FDG PET/CT-Scans. Sie wurden (1:1) in einen Arm mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (6,0–8,5 GBq intravenös alle 6 Wochen bis zu sechs Zyklen) oder einen Arm mit Cabazitaxel (20 mg/m² intravenös alle drei Wochen für bis zu zehn Zyklen) randomisiert. Der primäre Endpunkt war das PSA-Ansprechen mit einer zumindest 50%igen Reduktion.

Therapiezuweisung und Therapieabsolvierung

Von 200 tauglichen Männern wurden 101 in den Cabazitaxel-Arm und 99 in den ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-Arm randomisiert. Je 91 Männer beider Gruppen waren zuvor mit Enzalutamid oder Abirateron behandelt worden.

Von den der Behandlung mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 zugewiesenen Männern, absolvierten 45 die Therapie mit einer medianen Anzahl von fünf Zyklen. Im Cabazitaxel-Arm erhielten 31 (36%) alle zehn vorgesehenen Zyklen Cabazitaxel. Der Daten-Cutoff erfolgte nach 173 Ereignissen PSA-progressionsfreien Überlebens (PSA-PFS) (90 im ¹⁷⁷Lu-PSMA-617- und 83 im Cabazitaxel-Arm) bei einem medianen Follow-up von 18,4 Monaten.

PSA-Ansprechen $\geq 50\%$

Eine PSA-Reduktion $\geq 50\%$ hatten 66% der Männer mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 gegenüber nur 37% der Männer mit Cabazitaxel erreicht.

stärker ausgeprägt. Ein 12-monatiges PFS hatten 19% der Patienten im ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-Arm gegenüber 3% im Cabazitaxel-Arm erreicht. Das mediane PFS betrug 5,1 Monate im ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-Arm und 5,1 Monate im Cabazitaxel-Arm.

Bei 78 Männern mit zu Baseline messbarer Krankheit (RECIST-Kriterien) war die objektive Ansprechrate im ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-Arm größer als im Cabazitaxel-Arm (49% vs. 24%; $p=0,019$).

Sicherheitsanalysen

Die Sicherheitsanalysen basieren auf 183 Teilnehmern mit zumindest einer Dosis ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 oder Cabazitaxel. Unerwünschte Ereignisse (AEs) der Grade 3/4 traten bei 32/98 Männern des ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-Arms vs. 45/85 Männern des Cabazitaxel-Arms auf. Das betraf Thrombozytopenie (11% vs. 0%), Neutropenie (4% vs. 13%) und Episoden febriler Neutropenie (0% vs. 8%).

Die Behandlung wurde bei einem mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 behandelten Mann aufgrund von Toxizität abgebrochen. Gleiches betraf drei mit Cabazitaxel behandelte Männer. Eine Dosisreduzierung hatten 12 bzw. 21 Männer. Neunzehn Männer waren gestorben (13 im ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-Arm und 6 im Cabazitaxel-Arm). Kein Todesfall ließ sich auf ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 zurückführen.

Patienten mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 berichteten klinisch bedeutsamere Verbesserungen der Lebensqualität und der Symptome als mit Cabazitaxel. **Red. ◀**

Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. 2021. [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet 397:797-804.

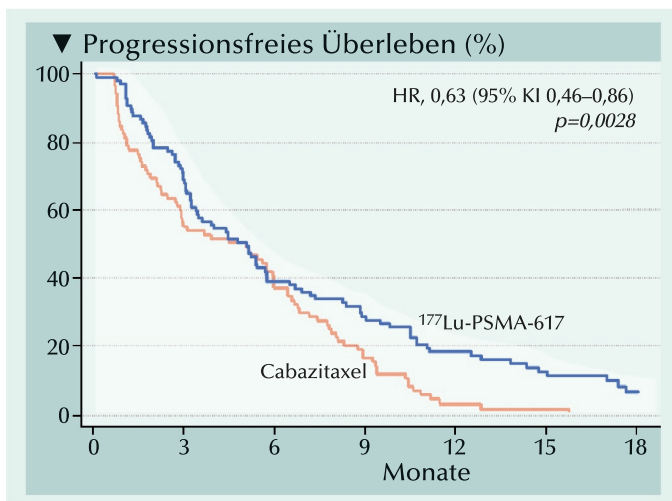


Abb.: Radiographisches oder PSA-PFS. HR = Hazard Ratio; PFS = progressionsfreies Überleben; PSMA = Prostataspezifisches Membranantigen.

Progressionsfreiheit

Die Progression trat mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 gegenüber Cabazitaxel deutlich verzögert ein (Abb.). Ähnliche Vorteile ergaben sich für die radiographische Progression (0,64; $p=0,0070$) und das PSA-PFS (0,60; $p=0,0017$). Der Behandlungseffekt auf das progressionsfreie Überleben (PFS), die radiographische Progression und das PSA-PFS war nicht zeitabhängig gleichbleibend. Der PFS-Vorteil mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 im Vergleich mit Cabazitaxel war nach 6 Monaten

Anzeige

Muskelinvasives Urothelkarzinom (MIUC)

Adjuvante Therapie mit Nivolumab versus Placebo

• Bei Patienten mit Hochrisiko-MIBC, die sich der radikalen Zystektomie unterzogen hatten, war das krankheitsfreie Überleben bei einer adjuvanten Therapie mit Nivolumab länger als mit Placebo.

• Ein PFS-Benefit wurde in der ITT-Population und bei den Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ registriert.

Auch bei mit kurativer Intention ausgeführter radikaler Zystektomie (RZ), wird ein Großteil der Patienten mit Metastasen konfrontiert werden. Doch trotz des hohen Risikos eines metastasierten Rezidivs, konnte keine der adjuvanten systemischen Standardtherapien bei Patienten mit bestätigtem Rezidiv nach neoadjuvanter cisplatinbasierter Chemotherapie verbesserte Ergebnisse nachweisen. In der Phase-3-Studie CheckMate 274 wurden die Effektivität und Sicherheit einer adjuvanten Therapie mit Nivolumab im Vergleich mit Placebo, bei Patienten mit MIUC nach RZ bewertet.

In der Phase-3-Studie wurden Patienten mit MIUC nach RZ entweder mit Nivolumab (240 mg i.v.) oder Placebo alle 2 Wochen bis zu einem Jahr behandelt. Vorab war eine neoadjuvante cisplatinbasierte Chemotherapie erlaubt. Primäre Endpunkte waren krankheitsfreies Überleben (DSF) in der Intention-to-Treat (ITT)-

Population) und in der Subpopulation mit $\geq 1\%$ PD-L1-Expression im Tumor.

Patienten und Behandlungen

An 156 Institutionen in 29 Ländern wurden 353 Patienten in einen Behandlungsarm mit Nivolumab und 356 Patienten in einen Placeboarm randomisiert. Der Anteil Therapieabbrüche betrug 53,3% im Nivolumab-Arm und 56,3% im Placeboarm. Häufigster Grund hierfür waren Rezidive (Nivolumab 25,6% und Placebo 42,2%). Die Patientencharakteristika waren in den Armen beider Populationen ausgewogen.

Effektivität

Bis zur Interimsanalyse betrug das mediane Follow-up im Nivolumab- und im Placeboarm 20,9 bzw. 19,5 Monate. Als medianes krankheitsfreies Überleben wurden in der ITT-Population 20,8 Monate bzw. 10,8 Monate erreicht. Die jeweiligen Anteile Patienten mit 6- und 12-monatiger Krankheitsfreiheit in den beiden Analysepopulationen sind aus den **Abbildungen 1 bzw. 2** ersichtlich.

Eine höhere Wahrscheinlichkeit für Krankheitsfreiheit wurde mit Nivolumab vs. Placebo unabhängig vom Nodalstatus und vom PD-L1-Status erreicht – ebenso, ob zuvor eine neoadjuvante cisplatinbasierte Chemotherapie angewendet worden war oder nicht.

In der ITT-Population hielt die mediane Freiheit von einem Rezidiv außerhalb des Harntrakts (FRaH) 22,9 Monate im Nivolumab-Arm und 13,7 Monate im Placeboarm an. Der Anteil FRaH-Patienten betrug 77,0% mit Nivolumab und 62,7% mit Placebo.

Bei den Patienten mit $\geq 1\%$ PD-L1 waren es entsprechend 75,3% bzw. 56,7% (HR, 0,55).

Auch die mediane Überlebenszeit frei von Fernmetastasen war in beiden Studienpopulationen mit Nivolumab länger als mit Placebo. Sie erreichte in der ITT-Population 40,5 bzw. 29,5 Monate. Der Anteil Patienten ohne Fernmetastasen nach 6 Monaten betrug 82,5% mit Nivolumab und 69,8% mit Placebo (HR, 0,75). Unter den Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$, waren es entsprechend 78,7% bzw. 65,7% (HR, 0,61).

Sicherheit

Jedwede unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥ 3 betrafen 42,7% der Patienten im Nivolumab-Arm und 36,8% der Patienten im Placeboarm. Bei den behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen waren es 17,9% bzw. 7,2%. Die häufigsten behandlungsbezogenen unerwünschten Ereignisse der Grade ≥ 3 in der Nivolumab-Gruppe waren erhöhte Serumspiegel der Lipase (5,1%) und der Amylase (3,7%) wie auch Diarrhoe (0,9%), Colitis (0,9%) und Pneumonitis (0,9%).

Behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse jeden Grades führten bei 12,8% bzw. 2,0% der Patienten im Nivolumab- und Placeboarm zum Therapieabbruch.

Zwei behandlungsbezogene, durch Pneumonitis verursachte Todesfälle waren der Nivolumab-Gruppe zugeschrieben worden.

Red. ◀

Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. 2021. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. N Engl J Med 384:2102-2114.

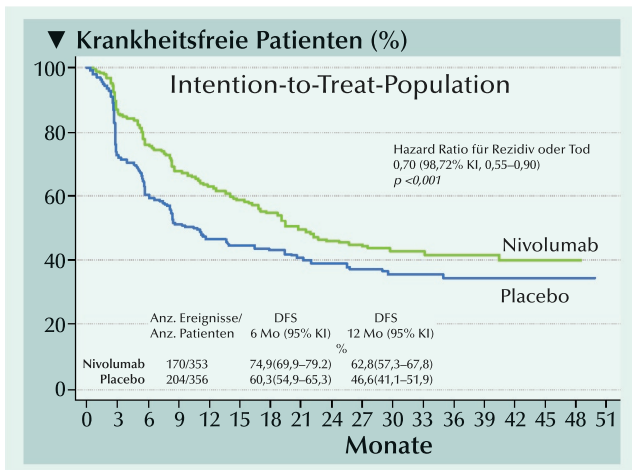


Abb. 1: Krankheitsfreies Überleben (DFS) in der ITT-Population.

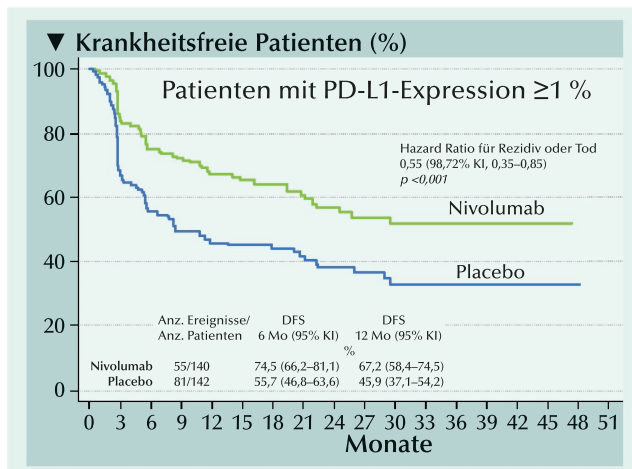


Abb. 2: Krankheitsfreies Überleben (DFS) in der Subpopulation Patienten mit einer PD-L1-Expression $\geq 1\%$ im Tumor.

Roboterassistierte radikale Zystektomie Prädiktoren für venösen Thromboembolismus

Die roboterassistierte radikale Zystektomie (RARC) war der offenen radikalen Zystektomie in einer Reihe Studien gleichgestellt worden. Bei welcher Methode auch immer, die RC bleibt in jedem Fall ein höchst morbides Verfahren mit einer hohen Komplikations- und Wiederaufnahmerate. Die RC hat sich gegenüber anderen urologischen Eingriffen als mit einem erhöhten Risiko für postoperative thrombotische Komplikationen behaftet erwiesen. Im aktuellen Bericht sollten neben der Prävalenz von venösem Thromboembolismus (VTE) nach einer RARC die hauptsächlich damit verbundenen Risikofaktoren beleuchtet werden.

In die retrospektive Bewertung wurden alle Patienten aus einer prospektiv gepflegten Fachbereichsdatenbank eingeschlossen, die sich zwischen 2005 und 2020 einer RARC unterzogen hatten. Ab November 2017 war eine erweiterte Thromboseprophylaxe für 4 Wochen postoperativ eingeführt worden. Die VTEs wurden als RARC-bezogen eingestuft, sofern sie innerhalb von 6 Wochen nach der Operation auftraten.

Die Patienten wurden auf eine VTE- (tiefe Venenthrombose [DVT] und/oder Lungenembolie [PE]) und eine K(eine)-VTE-Gruppe verteilt. Rezidivfreies Überleben (RFS), krebsspezifisches Überleben (DSS) und Gesamtüberleben (OS) wurden anhand von Kaplan-Meier-Schätzungen ermittelt.

Von 603 identifizierten Patienten mit einem medianen (Interquartilbereich) Follow-up von 56 (23–95) Monaten hatten 14 eine DVT und 15 eine PE entwickelt. Die mediane Zeit bis zu einer DVT betrug 28 (15–106) Tage und zu einer PE 23 (13–49) Tage. Bis auf einen Fall wurden die VTE-Patienten medizinisch behandelt. Keiner benötigte einen Cavafilter.

Im VTE-Kollektiv lagen der Body Mass Index (BMI) und der Anteil Patienten mit COPD signifikant über dem Mittel des K-VTE-Kollektivs (31 vs. 29 kg/m² bzw. 34% vs. 14%). Dagegen wurden keine Unterschiede beim Alter, einem Score der American Society of Anesthesiologists ≥ 3 , dem Charlson-Komorbiditätsindex und dem Erhalt einer neoadjuvanten Chemotherapie registriert. Es bestand auch Übereinstimmung bezüglich der Operationsdauer, der Art der Harnableitung und des geschätzten Blutverlustes.

Patienten mit einer VTE hatten signifikant häufiger Komplikationen innerhalb

von 30 Tagen (76% vs. 55%), hochgradige Komplikationen außer VTE (59% vs. 39%) und Wiederaufnahmen (62% vs. 38%) als K-VTE-Patienten. Kein signifikanter Unterschied bestand bei der perioperativen Mortalität und VTE-bezogene Mortalität war nicht aufgetreten.

Bei den Patienten, die eine VTE entwickelt hatten, lag vermehrt ein extravesikaler Tumor vor ($\geq pT3$, 55% vs. 38%; nicht signifikant). Die Anzahl resezierter Lymphknoten, die Nodalpositivität und positive Schnittränder wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. In multivariater Analyse waren der BMI (Odds Ratio [OR], 1,05), COPD (OR, 3,24) und ein nicht organbegrenzter Tumor (OR, 2,73) nach einer RARC mit VTE assoziiert. Vergleichbare RFS-, DSS- und OS-Raten wurden bei Patienten mit und ohne VTE nach 5 Jahren registriert (79% vs. 64%, 90% vs. 76% bzw. 54% vs. 52%).

- **Thromboembolische Komplikationen sind nach wie vor eine signifikante Ursache von Morbidität nach radikaler Zystektomie.**

- **Die Häufigkeit thromboembolischer Komplikationen nach roboterassistierter radikaler Zystektomie scheint vergleichbar der bei offener radikaler Zystektomie zu sein.**

- **Ein erhöhter BMI, COPD und ein nicht-organbegrenzter Tumor waren signifikant mit venösem Thromboembolismus assoziiert.** *Red.* ◀

Elsayed AS, Sadat Ozair S, Iqbal U, et al. 2021. Prevalence and predictors of venous thromboembolism after robot-assisted radical cystectomy. *Urology* 149: 146-153.

Fortgeschrittenes klarzelliges Nierenzellkarzinom Erstlinienbehandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie

- Als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit fortgeschrittenem klarzelligem NZK zeigte die Pembrolizumab-Monotherapie eine vielversprechende Antitumoraktivität.
- Es wurde dauerhaftes Ansprechen über die IMDC-Risikokategorien registriert.
- Sicherheit und Toxizität der Pembrolizumab-Monotherapie entsprachen den zuvor berichteten Toxizitätsdaten bei anderen Tumorarten.

Pembrolizumab zeigte als Monotherapie bei unbehandelten Patienten mit unterschiedlichen Krebsarten eine vielversprechende Aktivität. In der Phase-II-Studie KEYNOTE-427 wurden Effektivität und Sicherheit einer Pembrolizumab-Monotherapie bei behandlungsnaiven Patienten mit fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom (NZK; Kohorte A) und fortgeschrittenem nicht-klarzelligem NZK (Kohorte B) bewertet. Aktuell wurden Ergebnisse der Kohorte A berichtet.

In der einarmigen Open-label-Studie der Phase 2 erhielten die Patienten mit fortgeschrittenem klarzelligem NZK Pembrolizumab 200 mg alle 3 Wochen für ≤ 24 Monate. Primärer Endpunkt war die objektive Ansprechrate (ORR) nach RECIST Version 1.1.

Baselinedaten

Die meisten Patienten hatten einen Karnofsky Performance-Status zwischen 90 und 100. Der PD-L1-Expressionsstatus wurde bei 52 Teilnehmern mit einem kombinierten Positivscore (CPS) ≥ 1 bewertet. Der International Metastatic NZK Database Consortium (IMDC)-Risiko-score wurde in 42 Fällen als günstig und in 68 Fällen als intermediär oder ungünstig eingestuft.

Effektivität in der Gesamtpopulation

Bei der Analyse hatten 20 Patienten 2 Jahre der Behandlung absolviert und 90 hatten sie beendet. Die häufigsten Gründe für Behandlungs-

abbruch waren radiologische Progression (n=53) und unerwünschte Ereignisse.

Als ORR wurden in der Gesamtkohorte (n=110) 36,4% mit vier Komplettansprechen und 36 partielle Ansprechen registriert. Bei 75/110 Patienten war in den Zielläsionen die Tumorlast verringert (um $\geq 30\%$, $\geq 60\%$, $\geq 80\%$ und 100% in 51, 34, 21 bzw. 8 von 110 Fällen). Fünfunddreißig Patienten hatten bei der ersten Bildgebung stabile Krankheit. Die Krankheitskontrollrate (DCR) hielt bei 58,2% der Patienten ≥ 6 Monate an. Die mediane DOR betrug 18,9 (2,3–37,61) Monate.

Kaplan-Meier-Schätzungen des PFS und OS Median PFS sind in der **Abbildung** dargestellt.

Effektivität IMDC-Risikokategorie

Das ORR bei 42 Patienten mit günstigem IMDC-Risiko betrug 31,0% mit einer kompletten und 12 partiellen Remissionen. Die 24-monatigen PFS- und OS-Raten waren 19,1% bzw. 88,0%.

Das ORR bei 68 Patienten mit intermediärem oder ungünstigem IMDC-Risiko betrug 39,7% mit 3 kompletten und 24 partiellen Remissionen. Die 24-monatigen PFS- und OS-Raten waren 24,4% bzw. 60,3%.

Effektivität nach PD-L1-Expression

Bei 52 Patienten mit CPS ≥ 1 betrug die ORR 44,2%. Das mediane OS war nicht erreicht. Die 24-monatigen PFS- und OS-Raten waren 26,2% bzw. 78,7%.

Bei 58 Patienten mit CPS < 1 betrug die ORR 29,3%. Das mediane OS war nicht erreicht. Die 24-monatigen PFS- und OS-Raten waren 18,7% bzw. 63,7%.

Effektivität bei sarkomatoider Differenzierung

Bei 11 Patienten mit sarkomatoider Differenzierung betrug die ORR 63,6%. Die 24-monatigen PFS- und OS-Raten waren 21,2% bzw. 63,6%.

Sicherheit

Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (AEs) der Grade 3-5 betrafen 30% der Patienten. Am häufigsten waren Colitis und Diarrhoe. Bei 60 Patienten traten immunbezogene AEs auf. Am häufigsten waren Hypothyreoidismus, Colitis und Hyperthyreoidismus. Bei einem Patienten führte behandlungsbedingte Pneumonitis zum Tod. *Red.* ◀

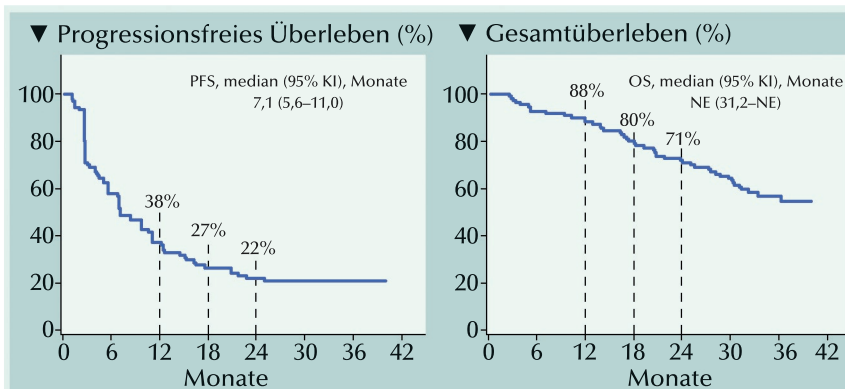


Abb.: Kaplan-Meier-Schätzungen des progressionsfreien Überlebens nach zentraler Radiologiebewertung per RECIST v1.1 (links) und Gesamtüberleben (rechts); NE = nicht erreicht.

McDermott DF, Lee J-L, Bjarnason GA, et al. 2021. Open-label, single-arm phase II study of pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 39: 1020-1028.

Anzeige

Komplexe Harnröhrenrekonstruktion bei langstreckiger Rezidivharnröhrenstenose

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



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

Einleitung

Die Harnröhrenstriktur ist eine Verengung des Harnröhrenlumens infolge ischämischer Spongiofibrose. Ihre Prävalenz wird bei Männern in den Industrieländern auf 0,9% geschätzt [1]. Als die häufigsten Ursachen für die Entstehung von Harnröhrenstrikturen sind iatrogene und traumatische Läsionen beschrieben worden. Weitere ätiologische Faktoren sind Lichen sclerosus und Infektion. Die Rate postentzündlicher Strikturen liegt bei ca. 5%. In den Entwicklungsländern sind 54-66% der Harnröhrenstrikturen durch Infektion verursacht. Oft werden auch idiopathische Harnröhrenstrikturen in der Literatur beschrieben. So fanden Palminteri et al. (2013), dass bei 515 (35,8%) von 1.439 untersuchten Patienten keine Strikturgenesese evaluierbar war [2].

Bei einer immer älter werdenden Bevölkerung ist mit einer ansteigenden Inzidenz von Harnröhrenstrikturen insbesondere nach transurethralen Eingriffen zu rechnen, denn die Zahl der transurethralen Katheterisierungen und transurethralen Eingriffe steigt mit zunehmendem Alter deutlich an.

Die Erkrankung manifestiert sich zunächst durch eine obstruktive und/oder irritative Miktions-symptomatik und kann im weiteren Verlauf die Schädigung des gesamten Harntrakts nach sich ziehen. Außerdem kann eine rezidivierende Harnröhrenstriktur zu einer erheblichen psychischen und psychosozialen Belastung des Patienten führen [3].

Die Urethrotomie ist trotz hoher Rezidivraten leider weiterhin ein

sehr oft angewendetes Verfahren zur Therapie der Harnröhrenstrikturen, aus der häufig Folgeeingriffe resultieren. Außerdem hat die stattgehabte Urethrotomie einen negativen Einfluss auf die Erfolgsrate der offenen Harnröhrenrekonstruktion [4].

In diesem Artikel stellen wir die komplexe Behandlung einer langstreckigen Rezidivharnröhrenstriktur nach mehreren vorausgegangenen Eingriffen vor.

Fallbericht

Ein 60-jähriger Patient stellte sich mit Verdacht auf eine Rezidivharnröhrenstriktur in unserer Sprechstunde zur weiteren Diagnostik und Therapie vor. In der Vorgeschichte wurden in auswärtigen Kliniken eine plastische Harnröhrenrekonstruktion mit einem freien Mundschleimhauttransplantat vor zwei Jahren und mehrere Urethrotomien durchgeführt. Eine Miktion via naturalis war nur unter großer Anstrengung unter Zuhilfenahme der Bauchpresse möglich.

Im retrograden Urethrogramm zeigte sich ein langstreckiges bulbäres und peniles Harnröhrenstrikturrezidiv (**Abb. 1**).

Nach ausführlicher Beratung und Aufklärung des Patienten haben wir die Indikation für eine erneute plastische Rekonstruktion der Urethra gestellt.

Intraoperativ zeigte sich die Striktur hinsichtlich der Länge ausdehnender, als es auf dem präoperativen Urethrogramm erkennbar war. Ausgeprägte ubiquitäre Vernarbungen erschwerten die Operation zusätzlich. Der initial gewählte penoskrotale Zugang musste nach perineal

erweitert werden. Nach kompletter Präparation wurde festgestellt, dass die penobulbäre Harnröhre auf einer Länge von 12 cm zu rekonstruieren war.

Nach sorgfältiger Abwägung wurde beschlossen die bulbäre Stenose mit einem freien Mundschleimhauttransplantat einseitig zu rekonstruieren und die penile Striktur zunächst durch eine dorsale Inzision und ein Oberarm-Mesh-Transplantat zu versorgen, um die penile Harnröhre in zweiter Sitzung zu tubularisieren. Die Operation verlief komplikationslos.

Der Patient konnte am zwölften postoperativen Tag aus der stationären Behandlung entlassen werden. Bei der postoperativen Nachbehandlung wurde das Augenmerk vor allem auf die Wundversorgung gelegt, um das Risiko der Abstoßung des Hauttransplantates zu minimieren. Dabei wurde die Wunde im Bereich des Hauttransplantates feucht gehalten. Für diesen Zweck wurden mit physiologischer Kochsalzlösung angefeuchtete Kompressen benutzt. Poststationär sollte der Patient die Wunde mit Panthenol Salbe behandeln.

Vier Wochen nach dem ersten Eingriff stellte sich der Patient zur Entfernung des transurethralen Harnblasenkatheters und zur Verlaufskontrolle vor. Es zeigten sich reizlose Wundverhältnisse. Das Hauttransplantat war exzellent eingeeilt. Der transurethrale Harnblasenkatheter wurde entfernt und über den einliegenden suprapubischen Harnblasenkatheter ein Miktionszysturethrogramm durchgeführt (**Abb. 2**). Dabei zeigte sich eine weite Harnröhre ohne Hinweis auf ein Strikturrezidiv.



Prof. Dr. med.
Vahudin Zugor,
Chefarzt
Klinik für Urologie,
Kinderurologie und ro-
boterassistierte mini-
malinvasive Urologie,
Bamberg



Abb. 1: Retrogrades Urethrogramm bei initialer Vorstellung mit Darstellung von einem langstreckigen Harnröhrenstrikturrezidiv.

Wir haben mit dem Patienten einen erneuten Termin in fünf Monaten zur Tubularisierung der penilen Harnröhre vereinbart. Auch die Operation konnte komplikationslos durchgeführt werden. Dabei zeigten sich exzellente Wundverhältnisse und Perfusion des Hauttransplantates (Abb. 3, 4).

Der Patient konnte am fünften postoperativen Tag aus der stationären Behandlung entlassen werden.

Zwei Wochen nach der Tubularisierung der penilen Harnröhre stellte sich der Patient zur Entfernung des transurethralen Harnblasenkatheters und zur Verlaufskontrolle vor.

Es zeigten sich reizlose Wundverhältnisse (Abb. 5). Im Miktionszysturothrogramm fand sich kein Hinweis auf einen Strikturrezidiv (Abb. 6).

Die Uroflowmetrie zeigte einen maximalen Flow von 36 ml/s bei einem Volumen von 100 ml. Im weiteren Verlauf wurde der suprapubische Harnblasenkatheter entfernt. Der Patient ist mit seinen Miktionsverhältnissen sehr zufrieden.

Diskussion

Unser Fallbericht bestätigt die Erkenntnis, dass die vorangegangene



Abb. 3: Penile Harnröhre mit einem Hauttransplantat, sechs Monate nach Transplantation.



Abb. 4: Intraoperatives Bild nach Inzision und Mobilisierung der Transplantatränder.



Abb. 5: Intraoperatives Bild nach Tubularisierung der penilen Harnröhre.

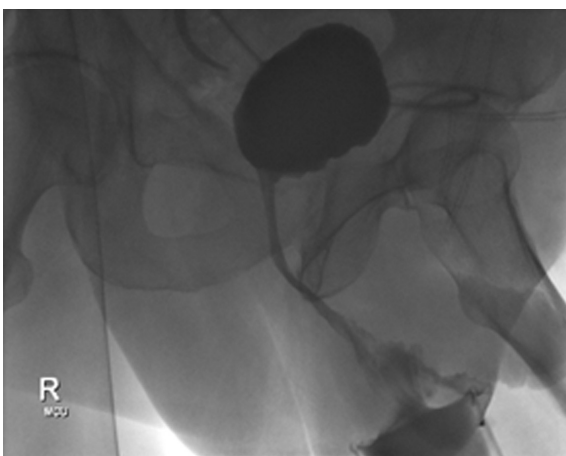


Abb. 2: Miktionszysturothrogramm nach erster Operation.



Abb. 6: Miktionszysturothrogramm nach zweiter Operation.

nen Urethrotomien die Rezidivwahrscheinlichkeit einer Harnröhrenstriktur erhöhen und die Sanierung durch eine offene Harnröhrenrekonstruktion komplizieren.

Nur bei Patienten mit einer Strikturenlänge unter 1 cm und der Lokalisation im Bereich der bulbären Harnröhre, in der die Perfusion besser gewährleistet ist, kann eine einmalige Sichturethrotomie empfohlen werden. Allerdings sind auch dabei Rezidivraten von 20-30% beschrieben worden [5].

Die Rezidivraten nach einer Sichturethrotomie bei längeren Strikturen sind deutlich höher und werden nach Langzeitbeobachtung mit bis zur 80% angegeben. Nach zweiter oder dritter Urethrotomie entwickelt sich bei nahezu allen Patienten eine Rezidivstriktur [6].

Trotz der oben genannten Erkenntnisse werden Urethrotomien sehr häufig auch bei Strikturen über 1,5 cm angewandt. Als Folge entstehen langstreckige Strikturen, die durch die Vernarbung auch offen operativ erschwert zu behandeln sind [4]. Diese Patienten sollen unbedingt in Zentren mit hoher Expertise für rekonstruktive Eingriffe der Harnröhre behandelt werden.

In unserem Fall war die Lokalisation und die Länge der Striktur für die Wahl des operativen Verfahrens entscheidend.

Für die Rekonstruktion der bulbären Urethra wurde ein Mundschleimhauttransplantat gewählt. Die freie Mundschleimhauttransplantation gilt als Goldstandard bei der Substitutionsrekonstruktion der Harnröhre mit einer Langzeiterfolgsrate von 80-85% [7]. Wir haben uns für die Augmentation der bulbären Urethra entschieden, um eine ausgedehnte Freipräparation der nachfolgenden Narbenbildung in diesem Bereich zu vermeiden.

Im Bereich der penilen Urethra war die Perfusion weniger optimal als im bulbären Abschnitt. Denn immerhin hatte der Patient nach multiplen Voroperationen ubiquitäre Vernarbungen im Wundgebiet. So haben wir in Anbetracht des intraoperativen Befundes entschieden, im Bereich der penilen Harnröhre eine zweizeitige Operationstechnik anzuwenden. Nach der Entnahme eines Mundschleimhauttransplantats, dem Voreingriff und zur Versorgung der bulbären Harnröhre, waren wir limitiert und haben uns für die Verwendung der Spalthaut entschieden. Die Langzeiterfolgsrate der zweizeitigen Rekonstruktion mit einem Spalthauttransplantat beträgt 80% [8].

Um eine Transplantatnekrose zu vermeiden, sollte ein besonderes Augenmerk auf die postoperative Wundbehandlung gelegt werden. Der Patient muss umfangreich über die Hygienemaßnahmen und Wundbehandlung informiert und instruiert werden. Die Expertise des Operateurs, sorgfältige postoperative Behandlung und Compliance des Patienten sind Faktoren, die zu einem optimalen Ergebnis führen.

Fazit

Infolge der demographischen Entwicklung werden in Zukunft vermehrt Patienten mit Harnröhrenstrikturen zu behandeln sein. Trotz der Erfahrungen und der Kenntnisse über die hohe Rezidivwahrscheinlichkeit der Harnröhrenstrikturen

nach Urethrotomien, wird diese aufgrund der einfachen Handhabung und geringen Kosten weiterhin häufig durchgeführt.

Patienten, die eine offene operative Harnröhrenrekonstruktion benötigen, sollen in Zentren mit hoher Expertise behandelt werden.

Die offenen rekonstruktiven Techniken der Harnröhre sind seit Jahrzehnten etabliert und bei entsprechender Expertise komplikationsarm sowie mit niedriger Rezidivwahrscheinlichkeit durchführbar.

Die Compliance des Patienten spielt für den Erfolg der Operation, vor allem bei zweizeitigen Eingriffen eine erhebliche Rolle.

Bei der Substitutionsrekonstruktion der Harnröhre zeigen die neuen Technologien wie Tissue-Engineering in ersten Studien vielversprechende Ergebnisse. Diese sind allerdings mit hohen Kosten und aufwendiger Logistik verbunden. ◀

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

Literatur:

- [1] Latini JM, McAninch JW, Brandes SB, et al. 2014. SIU/ICUD Consultation On Urethral Strictures: Epidemiology, etiology, anatomy, and nomenclature of urethral stenoses, strictures, and pelvic fracture urethral disruption injuries. *Urology* 83 (3 Suppl):S1-7.
- [2] Palminteri E, Berdondini E, Verze P, et al. 2013. Contemporary urethral stricture characteristics in the developed world. *Urology* 81(1): 191-196.
- [3] Whybrow P, Rapley T, Pickard R, et al. 2015. How Men Manage Bulbar Urethral Stricture by Concealing Urinary Symptoms. *Qual Health Res* 25(10):1435-1442.
- [4] Breyer BN, McAninch JW, Whitson JM, et al. 2010. Multivariate analysis of risk factors for long-term urethroplasty outcome. *J Urol* 183: 613-617.
- [5] Mandhani A, Chaudhury H, Kapoor R, et al. 2005. Can outcome of internal urethrotomy for short segment bulbar urethral stricture be predicted? *J Urol* 173(5):1595-1597.
- [6] Pansadoro V, Emiliozzi P. 1998. Internal urethrotomy. *Urologe A* 37(1):21-24.
- [7] Barbagli G, Guazzoni G, Lazzeri M. 2008. One-stage bulbar urethroplasty: retrospective analysis of the results in 375 patients *Eur Urol* 53(4):828-33.
- [8] Verla W, Waterloos M, Spinoit AF, et al. 2020. Primary versus Redo Urethroplasty: Results from a Single-Center Comparative Analysis. *Biomed Res Int* 2020:7214718.

Verleihen Mutationen im *HOGA1*-Gen einen dominanten Phänotyp, der sich als Nierensteinkrankheit manifestiert?

Die Ätiologie der Bildung von Calciumoxalat-Nierensteinen bleibt schwer fassbar. Biallelische Mutationen im Gen der 4-Hydroxy-2-Oxoglutarat-Aldolase 1 (*HOGA1*) sind für die primäre Hyperoxalurie Typ 3 (PH3) verantwortlich und führen zu einer Oxalat-Überproduktion und Nephrolithiasis. Eine vorausgegangene Studie hatte gezeigt, dass Träger von *HOGA1*-Mutationen erhöhte Spiegel an Oxalat-Präkursoren im Urin haben. Aktuell wurde der Möglichkeit nachgegangen, dass Mutationen im *HOGA1*-Gen einen dominanten Phänotyp in Form von Nierensteinkrankheit oder Hyperoxalurie verleihen.

In der Studie sollte die Prävalenz pathogener *HOGA1*-Mutationen unter Erwachsenen mit Calciumoxalatsteinen bestimmt werden. In Anbetracht der hohen Prävalenz von *HOGA1*-Mutationen bei den Ashkenazi-Juden (AJ) wurde die AJ-Gruppe separat von einer Nicht-AJ (NAJ)-Gruppe bewertet. Die Trägerfrequenz jeder der 52 dokumentierten pathogenen Mutationen wurde mit Daten aus der Genome Aggregation Database (gnomAD) für die entsprechende Ethnie verglichen. Die Sanger-Sequenzierung des *HOGA1*-Gens wurde mit DNA-Proben von 60 AJ- und 86 NAJ-Calciumoxalatsteinbildnern durchgeführt.

HOGA1-Mutationen in der AJ-Gruppe

Die Analyse der aus gnomAD stammenden Daten von 4.947 AJ ergab eine insgesamt Trägerfrequenz von 2,8% (1/36). Es wurden 139 Träger von *HOGA1*-Mutationen identifiziert. Diese umfassten 4 der 52 anerkannten Mutationen in *HOGA1*. An der gesamten Trägerfrequenz von 2,8% war eine In-frame-Deletion mit 1,8% vertreten. Die restlichen 48 Mutationen wurden unter 4.947 AJs nicht aufgefunden.

Sechzig von AJ abstammende Patienten mit mindestens einem aus >80% Calciumoxalat zusammengesetzten Nierenstein wurden in die Studie aufgenommen. Unter ihnen war nur eine Person, bei der eine bekannte schädliche Mutation (c.107C>T, p.A36V) entdeckt wurde. Eine weitere AJ-Teilnehmerin hatte den typischen PH3-Phänotyp mit wiederkehrenden Steiner-

eignissen seit früher Kindheit und wurde daher ausgeschlossen. Die Trägerprävalenz von *HOGA1*-Mutationen in der Studiengruppe war damit 1,7% (1/59) und nicht statistisch signifikant.

HOGA1-Mutationen in der NAJ-Population

Die Trägerfrequenz der 52 pathogenen *HOGA1*-Mutationen nach gnomAD bei nicht-finnischen Europäern ohne AJ-Abstammung betrug 1:145. In die NAJ-Studiengruppe wurden 86 Patienten aufgenommen.

In den Proben aus der NAJ-Studiengruppe wurde keine Mutation im *HOGA1*-Gen entdeckt (0/86). Gefunden wurden wenige bekannte Einzelnukleotid-Polymorphismen, von denen 2 synonyme Variationen wahrscheinlich benigne sind. Das spricht dafür, dass unter erwachsenen Calciumoxalatsteinbildnern Träger von *HOGA1*-Mutationen nicht weit verbreitet sind.

Hyperoxalurie und *HOGA1*-Mutationen

Um eine in Frage kommende Korrelation zwischen heterozygoten *HOGA1*-Mutationen und dem Oxalatspiegel im Urin zu untersuchen, wurde ein Screening der *HOGA1*-Mutationen in 300 DNA-Proben von europäischen Amerikanern nicht-hispanischer Abstammung durchgeführt. Es wurden je 150 Proben von Personen mit den höchsten und Personen mit den niedrigsten 24-h-Oxalatspiegeln im Urin gewählt. Insgesamt 163 der 300 Personen hatten eine Nierensteinerkrankung in der Vorgeschichte.



Es wurden sechs genetische Varianten in einer heterozygoten Art im *HOGA1* entdeckt: 3 aus der Subgruppe mit den höchsten Oxalatspiegeln im Urin und 3 bei denen mit den niedrigsten Spiegeln. Alle 3 Mutationen, die bei den Teilnehmern in der niedrigsten Oxalat-Gruppe entdeckt wurden, waren absehbar oder bekanntermaßen schädlich, während nur eine der drei in der höchsten Oxalat-Gruppe entdeckten Mutationen pathogen war.

Allem Anschein nach bestehen in einer wahllos zusammengesetzten Kohorte keine Korrelation zwischen Hyperoxalurie und genetischen Varianten im *HOGA1*-Gen. *Red.* ◀

• Die Analysenergebnisse weisen nicht darauf hin, dass Mutationen im *HOGA1* einen dominanten Phänotyp in Form von Nephrolithiasis oder Hyperoxalurie verleihen.

Bar R, Ben-Shalom E, Duvdevani M, et al. 2021. Mutations in *HOGA1* do not confer a dominant phenotype manifesting as kidney stone disease. *J Urol* 205, 1394-1399.

Ureterchirurgie – Möglichkeiten der roboterassistierten Laparoskopie

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



Benjamin Hager,
Klinik für Urologie,
Kinderurologie und ro-
boterassistierte mini-
malinvasive Urologie,
Bamberg

Einleitung

Der Ureter ist aufgrund seiner Lage im Retroperitonealraum schwierig chirurgisch schwierig erreichbar. Darüber hinaus stellt seine Anatomie und Lage auch die radiologische Diagnostik meist vor Herausforderungen. Um den Erfolg der Operation zu sichern, ist bei Harnleiterrekonstruktionen auf eine gute Durchblutung und eine spannungsfreie und wasser-dichte Naht zu achten [1]. Das sind Gründe, warum meistens ein offen-chirurgisches Vorgehen gewählt wird.

In diesem Artikel stellen wir zwei aktuelle Fallberichte aus dem Bereich der Harnleiterchirurgie vor, welche an unserer Klinik roboterassistiert operiert wurden. Die Beispiele sollen zeigen, welche Möglichkeiten mittlerweile bestehen und wie die Vorteile der Minimalinvasivität, bei gleichzeitiger Wahrung der Grundprinzipien der Harnleiterchirurgie, genutzt werden können.

1. Fallbericht:

Eine 36-jährige Patientin stellte sich notfallmäßig mit seit 2 Tagen bestehenden linksseitigen Flankenschmerzen, in der hiesigen Notfallambulanz vor. Bei Zustand nach linksseitiger Pyelonephritis vor ca. 10 Jahren bestand der erneute Verdacht auf ein infektiöses Geschehen. Nach initialer Gabe von 1 g Novalgin war die Patientin nahezu beschwerdefrei. Bei der körperlichen Untersuchung wurde ein unauffälliges Abdomen gefunden. Während der sonografischen Untersuchung fiel jedoch eine zweitgradige Ektasie der linken Niere auf – am ehesten bei einem Doppelsystem. Zum Ausschluss eines Harnleitersteins erfolgte eine Computertomographie des Abdomens. Hierbei bestand der Verdacht auf ein 1-2 mm messendes Konkrement im distalen linken Ureter. Die Computertomographie bestätigte das Vorliegen eines

Doppelsystems mit ektasiertem unterem Anteil (Abb. 1).

Unter spasmolytischer Therapie kam es zum Spontanabgang des Konkrementes. Hiernach war die Patientin komplett beschwerdefrei. Der untere Anteil war jedoch in der Kontroll-Sonografie weiterhin ektasiert.

Zur weiteren differentialdiagnostischen Klärung erfolgte eine Mag-

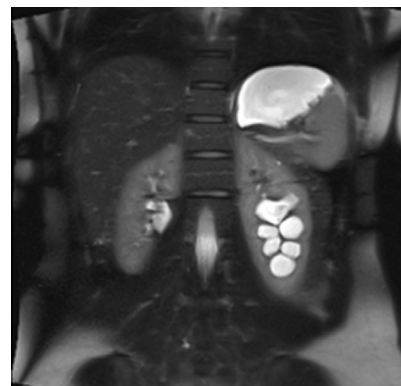


Abb. 2: MRT Abdomen; coronar, Hydronephrose II° unterer Anteil der linken Niere bei Doppelsystem



Abb. 1: CT Abdomen nativ mit zweitgradiger Hydronephrose links

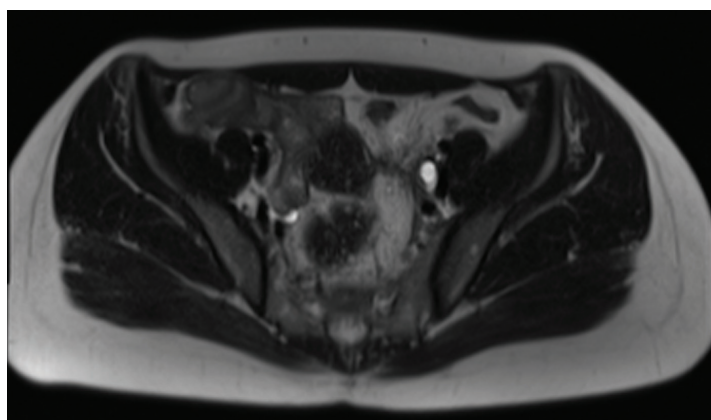


Abb. 3: MRT Abdomen; transversal, linksseitig gestauter Ureter mit periureteraler Raumforderung

netresonanztomographie des Abdomens (Abb. 2 und 3). Hier zeigte sich eine unklare Raumforderung im Unterbauch links, die möglicherweise die Abflussstörung verursachte.

Die Diagnostik wurde noch mit einer Koloskopie, einer gynäkologischen Untersuchung einschließlich transvaginaler Sonografie und einer Zystoskopie komplettiert. Es zeigten sich jedoch keine weiteren Auffälligkeiten.

Schließlich erfolgte unter Beteiligung der Gynäkologie eine roboterassistierte Harnleiterfreiresektion links distal mit lokaler Entfernung einer periureteralen Narbenplatte (klinisch v.a. Endometrioseherden) (Abb. 4 und 5). Intraoperativ wurde der Ureter sorgfältig nach cranial mobilisiert, es zeigte sich ein Ureter fissus.

Die histopathologische Untersuchung bestätigte später die Diagnose mit Nachweis einer Endometriosis extragenitalis und begleitender geringgradiger chronischer Peritonitis. Malignität wurde ausgeschlossen.

Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Die sonografischen Kontrollen zeigten eine entstaute linke Niere.

Die Patientin wurde anschließend über die Endometriosesprechstunde weiterbetreut. Bei fehlendem Kinderwunsch wurde eine dauerhafte Einnahme einer gestagenhaltigen Pille im Langzeitzyklus empfohlen.

2. Fallbericht:

Eine 26-jährige Patientin stellte sich aufgrund starker rechtsseitiger Unterbauchschmerzen in einem auswärtigen Krankenhaus vor. Es erfolgte dort, bei Nachweis einer Harnstauung und bei Verdacht auf einen Harnleiterstein, die Einlage eines Doppel-J-Katheters. Im Weiteren stellte sich die Patientin in unserer Klinik zur weiteren Behandlung vor. Da auswärtig bisher keine Computertomographie erfolgte, wurde diese zur Klärung der Steinsituation durchgeführt. Es zeigte sich

im gesamten Harntrakt keine Urolithiasis. Aufgrund dessen folgte ein Doppel-J-Katheter-Auslassversuch. Es trat jedoch bereits kurze Zeit nach Entfernung des Doppel-J-Katheters eine symptomatische Harnstauung auf, die die Anlage einer Nephrostomie erforderlich machte. Im Rahmen dessen wurde der Harnleiter prograd dargestellt (Abb. 6). Es zeigte sich kein Kontrastmittelübertritt in die Harnblase.

Anamnestisch bestand eine positive Familienanamnese hinsichtlich einer Endometriose. Zur weiteren Klärung der möglichen Genese wurde eine Magnetresonanztomographie des Abdomens durchgeführt (Abb. 7). Es zeigten sich beidseits polyzystische Ovarien, es bestand aber kein Anhalt für Endometrioseherde und auch sonst war der Bereich des Harnleiters unauffällig.

Im weiteren Verlauf zeigte sich eine unverändert gestörte Abflusssituation, sodass wir letztendlich

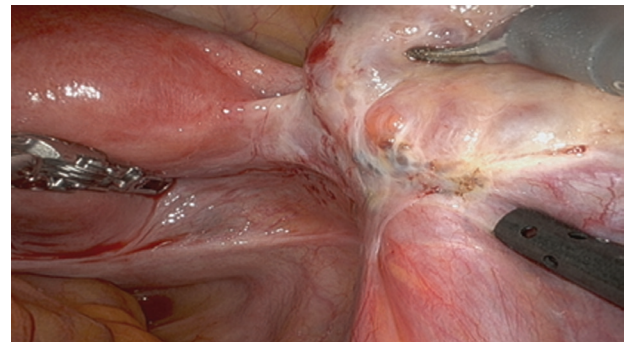


Abb. 4: Intraoperativer Blick (Excavatio rectouterina) vor Freilegung des Ureters



Abb. 5: Intraoperativer Blick nach Freilegung des Ureters und Entfernung der Endometrioseherde



Abb. 6: Progrades Ureteropyelogramm links

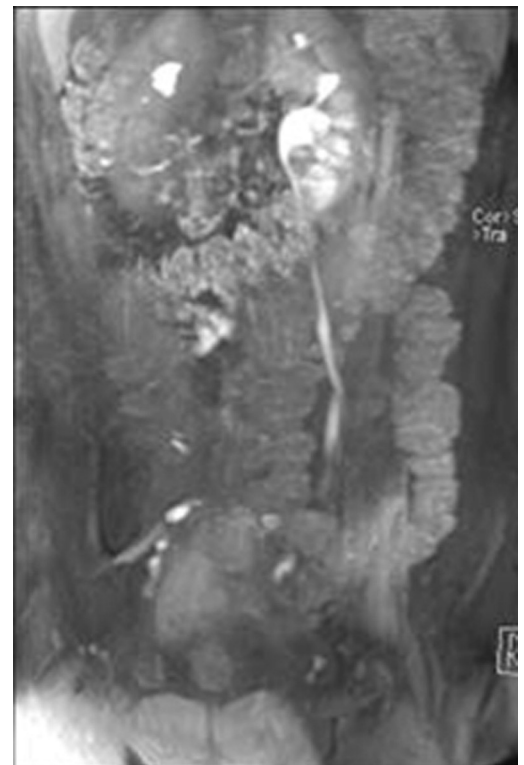


Abb. 7: MRT Abdomen mit Stauung des linken oberen Harntrakts

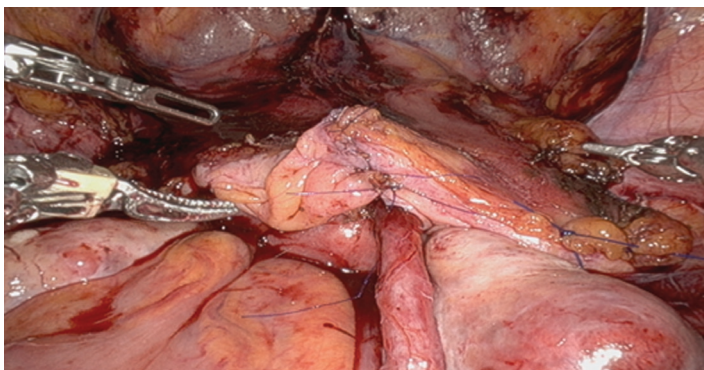


Abb. 8: Intraoperatives Bild nach Harnleiter-Reimplantation

die Indikation zur Harnleiterfreilegung und Neuimplantation stellten. Dies konnte roboterassistiert durchgeführt werden.

Intraoperativ wird der Ureter kranial der Ureterstenose durchtrennt, sorgfältig nach kranial mobilisiert und schließlich spannungsfrei (Psoas-Hitch-Technik) reimplantiert (Abb. 8). Ein Doppel-J-Katheter wurde für 6 Wochen eingelegt.

Die Operation und der postoperative Verlauf waren komplikationslos. Die Patientin konnte bereits am 7. postoperativen Tag die Klinik in subjektivem Wohlbefinden verlassen. Histopathologisch zeigte sich im Resektat des distalen Harnleiters karzinomfreies Gewebe mit fokal plattenepithelialer Metaplasie der Harnleiterschleimhaut und geringer subepithelialer Fibrose.

Diskussion

Die beiden präsentierten Fallbeispiele zeigen, welche Möglichkeiten mittlerweile durch die roboterassistierte Laparoskopie bestehen. Es sollte nicht außer Acht gelassen werden, dass das Gebiet der Harnleiterchirurgie einen hohen Anspruch an den Operateur stellt. Die bereits eingangs erwähnten Grundprinzipien wie die Beachtung der Vaskularisierung, spannungsfreie Naht und Wasserdichtigkeit gelten unverändert auch für neue OP-Techniken.

Im Vergleich zur konventionellen Laparoskopie bietet die Nutzung ei-

nes OP-Roboter-Systems, wie in unserem Fall das DaVinci®-System, einige Vorteile, wie die dreidimensionale Sicht, artikulierende Instrumentenbewegungen, ein ausgefilterter Handtremor, die ergonomische Arbeitsposition des Operateurs, sowie eine verkürzte Lernkurve. Unterschiedliche Arbeitsgruppen berichteten über einzelne Fallserien und über die Machbarkeit distaler Ureteroperation unter Verwendung des DaVinci®-Robotersystems [2, 3].

Nezhat et al. [4] beschrieben 2011 fünf Fälle von Patientinnen, die aufgrund einer extragenitalen Endometriose roboterassistiert laparoskopisch operiert wurden. Die Patientinnen waren zwischen 30 und 49 Jahre alt und hatten unterschiedliche Ausprägung und Beschwerden. Die Autoren schreiben, dass trotz der Vorteile der minimal-invasiven Chirurgie die Mehrheit der Operationen heutzutage noch offen-chirurgisch mittels Laparotomie erfolgt. Über die Gründe wird spekuliert. Ursächlich könnte der Mangel an Roboter-erfahrenen Operateuren, die lange Lernkurve der OP-Techniken und das Fehlen eines entsprechenden speziellen Instrumentariums sein.

Im ersten Fall war die Ursache der Harnabflussstörung eine Endometriose. Bei Frauen im reproduktiven Alter liegt die Prävalenz bei ca. 6,1% [5]. Die präoperative Diagnostik mittels Magnetresonanztomographie und transvaginaler Sonografie bleibt eine Herausforderung [6]. Das operative Vorgehen mit Freiresektion des Harnleiters und Entfernung der Endometrioseherden entspricht dem leitlinienkonformen Vorgehen [7].

Die Ursache der Striktur im zweiten Fall bleibt letztendlich ungeklärt. Histopathologisch zeigte sich, trotz positiver Familienanamnese,

kein Anhalt für eine Endometriose. Es kann nur spekuliert werden, ob möglicherweise initial ein Harnleiterstein vorhanden war. Und sich in Folge von Stein und Doppel-J-Einlage, an der Stelle, die Metaplasie mit Fibrose gebildet hat.

Fazit

Die traditionell offen-chirurgische Ureterchirurgie, insbesondere im distalen Bereich, kann durchaus roboterassistiert, laparoskopisch durchgeführt werden. Zukünftig ist zu erwarten, dass mit zunehmender Verfügbarkeit robotischer Systeme, die Anzahl offener Operationen auch in diesem Bereich zurückgehen wird. Es gilt nun diese Patienten in größeren Studien zusammenzufassen, um die Qualität und die langfristigen Verläufe mit hoher Evidenz bewerten zu können. ◀

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

Literatur

- [1] Fisch M, Chun F, Hrsg. Atlas der urologischen Chirurgie. München: Elsevier; 2017
- [2] Mufarrrij PW, Shah OD, Berger AD, et al. 2007. Robotic reconstruction of the upper urinary tract. J Urol 178: 2002-2005. doi:10.1016/j.juro.2007.07.018
- [3] Musch M, Hohenhorst L, Pailliant A, et al. 2013. Robot-assisted reconstructive surgery of the distal ureter: single institution experience in 16 patients. BJU Int 111: 773-783. doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11673.x
- [4] Nezhat C, Hajhosseini B, King LP. 2011. Robotic-assisted laparoscopic treatment of bowel, bladder, and ureteral endometriosis. Jsls 15:387-392. doi:10.4293/108680811X13125733356396
- [5] Fuldeore MJ, Soliman AM. 2017. Prevalence and Symptomatic Burden of Diagnosed Endometriosis in the United States: National Estimates from a Cross-Sectional Survey of 59,411 Women. Gynecol Obstet Invest 82: 453-461. doi: 10.1159/000452660
- [6] Alborzi S, Rasekhi A, Shomali Z, et al. 2018. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging, transvaginal, and transrectal ultrasonography in deep infiltrating endometriosis. Medicine (Baltimore) 97: e9536. doi:10.1097/MD.0000000000009536
- [7] Keckstein J, Becker CM, Canis M, et al. 2020. Recommendations for the surgical treatment of endometriosis. Part 2: deep endometriosis. Hum Reprod Open 2020: hoaa002. doi: 10.1093/hropen/hoaa002

Anzeige

• Inkontinenzsymptome verbesserten sich sowohl in einer Gruppe mit Bauch-Becken-Übungsprogramm als auch in einer Gruppe mit einem zusätzlichen posturalen Training signifikant.

• Die Zufriedenheit der Patientinnen war bei zusätzlicher posturaler Assistenz signifikant größer.

• Bei Frauen mit Stressinkontinenz führt ein Bauch-Becken-Übungsprogramm bei zusätzlichen Instruktionen zur posturalen Kontrolle zu einem verbesserten Inkontinenz-Impact auf die Lebensqualität und mehr Zufriedenheit.

Stressinkontinenz im Klimakterium

Additive Effekte der posturalen Kontrolle zu alleinigem Bauch- und Beckentraining

Beckenbodenmuskeltraining wird bei allen Inkontinenzarten empfohlen. Dabei fungiert der Beckenboden aber nicht als unabhängige Einheit. Seine Funktion wird durch andere synergistische Muskeln unterstützt. Die Beziehung zwischen Beckenbodenmuskeln, Erektoren und tiefen Bauchmuskeln ist elektromyographisch nachgewiesen worden. Aktuell sollte der Zusatzeffekt einer Anleitung zur posturalen Kontrolle in Ergänzung eines Bauch-Becken-Übungsprogramms auf Inkontinenzsymptome und Lebensqualität (QoL) bei Frauen mit Stressinkontinenz im Klimakterium bestimmt werden.

Die Studie wurde mit 40 Frauen im medianen Alter von 59,5 Jahren (46 bis 75) durchgeführt, die an Symptomen der Stressinkontinenz litten. Die Teilnehmerinnen wurden in zwei Gruppen randomisiert: Eine BB-Gruppe mit einem Übungsprogramm für Bauch- und Beckenmuskeln (n = 20) und eine BB-PK-Gruppe, die noch zusätzlich nach Anweisungen zur posturalen Kontrolle trainierte (n = 20). Primäre Endpunkte waren Messergebnisse des 48-h-Pad-Tests, sowie mit dem International Consultation on Incontinence Questionnaire Short Form (ICIQ-UI-SF) bestimmte Inkontinenzsymptome, der Inkontinenz-Impact und die Inkontinenz-QoL.

Äquivalente Basisvariable in den Studiengruppen

Laut Varianzanalyse bestanden zu Baseline zwischen der BB- und der BB-PK-Gruppe bei keiner Variablen statistisch signifikante Unterschiede

($p > 0,05$). Ferner gab es keine bedeutsamen Unterschiede bei den soziodemographischen Daten. Alle Teilnehmerinnen hielten sich 100%ig an das Übungsprogramm.

Primäre Endpunkte; Inkontinenzsymptome, Inkontinenz-Impact und Inkontinenz-QoL

Für die durch Inkontinenz geminderte Lebensqualität (QoL) wurde in der Zwischengruppenanalyse direkt nach der Intervention ein signifikanter Unterschied ermittelt: Die BB-PK-Gruppe hatte im Vergleich zur BB-Gruppe eine deutlichere Verbesserung erreicht (1,29 Punkte).

Innerhalb der Gruppen war die Verbesserung der Inkontinenz-QoL zwischen Baseline und unmittelbar nach der Intervention statistisch nicht signifikant. Danach im Zeitraum bis zum dreimonatigen Follow-up fiel der Wert für die Inkontinenz-QoL in der BB-PK-Gruppe signifikant ab (1,75 Punkte). Die Inkontinenzsymptome (48-h-Pad-Test) und der Inkontinenz-

Impact blieben in diesem Zeitraum in beiden Gruppen unverändert.

Zwischen Baseline und 3 Monaten Follow-up wurde in beiden Gruppen eine signifikante Verminderung der Inkontinenzsymptome festgestellt (48-h-Pad-Test: -23,9 g in der BB- und -24,5 g in der BB-PK-Gruppe). Im gleichen Zeitintervall wurde für die BB-PK-Gruppe eine Abnahme der Werte für die Inkontinenz-QoL (3,80 Punkte) und den Inkontinenz-Impact (0,75 Punkte) registriert.

Patientenzufriedenheit

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden bezüglich der Patientenzufriedenheit registriert. Diese fiel zugunsten der BB-PK-Gruppe aus (91,5 Punkte vs. 85,5 Punkten in der BB-Gruppe). Red. ◀

Fuentes-Aparicio L, Balasch-Bernat M, López-Bueno L, 2021. Add-on effect of postural instructions to abdominopelvic exercise on urinary symptoms and quality of life in climacteric women with stress urinary incontinence. A pilot randomized controlled trial. Int J Environ Res Public Health 18, 928.

Stressinkontinenz nach Prostatektomie

Künstlicher Schließmuskel deutlich besser als fixierte Schlinge

Zum Vergleich der Effektivität des künstlichen Schließmuskels (KSM; AMS800; Boston Scientific, Boston, MA, USA) mit der der transobturatorischen retrourethralen Schlinge (TRS; TiLOOP Male; pfm medical, Köln) bei Männern mit moderater Post-Prostatektomie-Inkontinenz (PPI) wurde eine Analyse auch unter Anwendung von Propensity Score Matching durchgeführt.

In die Studie wurden Männer mit moderater (3–5 Vorlagen/Tag) PPI aufgenommen, denen zwischen 2011 und 2017 entweder eine TRS oder ein KSM implantiert worden war und ein Follow-up von 12 Monaten vorlag. Das

Propensity Score Matching basierte auf Alter, Body Mass Index, Charlson Comorbidity Index, Pad-Anwendung, vorheriger Strahlentherapie und Urethrotomie. Der primäre Endpunkt war nach 12 Monaten gemäß dem Patient's Global Impression of Im-

provement (PGI-I)-Fragebogen zumindest die Antwort 'viel besser', ohne weitere PPI-Operation oder Explantation der Prothese.

Propensity Score Matching

Von 109 aufgenommenen Patien-

ten wurden 70 paarweise auf Basis von Neigungsscores zugeordnet (Propensity Score Matching). Es wurde ein zufriedenstellender Grad der Überlappung im Propensity-Score zwischen den Gruppen hergestellt.

Primärer Endpunkt

Beim 12-monatigen Follow-up war der PGI-I-Score bei 33 Patienten (94,3%) in der KSM-Gruppe und bei 24 Patienten (68,6%) TRS-Gruppe zumindest 'viel besser' ($p < 0,001$). Beim letzten Follow-up waren es 32 (91,4%) bzw. 23 (65,7%) ($p < 0,001$).

Das Propensity-Score-adjustierte mit RTS vs. KSM assoziierte relative Versagensrisiko belief sich auf 5,4 ($p < 0,001$).

Sekundäre Endpunkte

Die mediane (Interquartilbereich) Reduktion der 24-h Pad-Verwendung und das Pad-Gewicht von Baseline

bis zum letzten Follow-up in der KSM- und der TRS-Gruppe waren 4 (3–5) bzw. 3 (3–4); $p = 0,005$, und 455 (330–520) bzw. 290 (30–400) ml ($p = 0,003$). Zwischen beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied beim maximalen Harnfluss (Q_{max}) und dem Restharnvolumen (PVR).

Komplikationen und Re-Interventionen

Insgesamt wurden in der KSM- und der TRS-Gruppe 7 bzw. 18 Komplikationen festgestellt. Der Anteil Patienten mit zumindest einer Komplikation betrug 20,0% (7/35) für KSM und 37,1% (13/35) für TRS ($p = 0,18$). Komplikationen der Clavien-Dindo-Grade I–II und III waren bei vier bzw. drei Patienten in der KSM-Gruppe und bei 13 bzw. keinem Patienten in der TRS-Gruppe aufgetreten. Die Grad-III-Komplikationen waren eine Urethraerosion

infolge Katheterisierung als Notfall aufgrund eines Schlaganfalls, die die KSM-Explantation und eine Harnröhrenplastik erforderlich machten; eine Infektion der Manschette, die die KSM-Explantation erforderte und die Reimplantation verzögerte; eine migrierte Pumpe, die die Repositionierung notwendig machte.

Mechanische Defekte traten während des Beobachtungszeitraums nicht auf. Andererseits unterzogen sich ein Patient in der KSM-Gruppe und neun Patienten in der TRS-Gruppe einer weiteren Operation aufgrund rezidivierender/persistierender Inkontinenz ($p = 0,006$). Die Re-Interventionsraten insgesamt waren mit 4 vs. 9 nicht signifikant unterschiedlich. *Red. ◀*

Sacco E, Gandi C, Marino F, et al. 2021. Artificial urinary sphincter significantly better than fixed sling for moderate post-prostatectomy stress urinary incontinence: a propensity score-matched study. *BJU Int* 127:229-237.

- Bei Patienten mit moderater Post-Prostatektomie-Inkontinenz erwies sich der künstliche Schließmuskel gegenüber der transobturatorischen rethrourethralen Schlinge als signifikant überlegen.

- Die Raten an Komplikationen und Reinterventionen waren insgesamt nicht signifikant unterschiedlich.

Einmal täglich Vibegron bei überaktiver Blase

Langfristige Sicherheit und Effektivität in der doppelblinden Extensionsstudie einer Phase-3-Prüfung (EMPOWUR)

In der doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurde bei Patienten mit überaktiver Blase (OAB) Vibegron 75 mg einmal täglich untersucht. Dessen langfristige Sicherheit, Tolerierbarkeit und Effektivität wurden in der 40-Wochen Phase-3-Extensionsstudie bewertet.

Jene Patienten, die in EMPOWUR 12 Wochen einmal täglich Vibegron 75 mg oder Tolterodin retard 4 mg absolviert hatten, setzten die doppelblinde Behandlung fort. Nach 12 Wochen wurden Patienten aus dem Placeboarm doppelblind 1:1 in zwei Gruppen mit Vibegron oder Tolterodin randomisiert. Primärziel war die Bewertung der Sicherheit anhand unerwünschter Ereignisse. Sekundärziele waren Veränderungen der mittleren Anzahl Miktionen und Drangepisoden pro Tag wie auch Drang- und gesamte Inkontinenzepisoden (Patienten mit OAB wet) auf Grundlage der 7-tägigen Tagebucheintragungen.

Von 506 randomisierten Patienten erhielten 505 ≥ 1 Dosis ihres Medikaments und 430 (85%) absolvierten die gesamte Studie. Insgesamt 12 Patienten brachen die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse mit Vibegron/Tolterodin waren Hypertonie (8,8%/8,6%), Harntraktinfektion (6,6%/7,3%), Kopfschmerzen (5,5%/3,9%), Nasopharyngitis (4,8%/5,2%) und Mundtrockenheit (1,8%/5,2%).

Die Verbesserungen in den Effektivitätspunkten blieben bei Patienten aufrechterhalten, die für 52 Wochen Vibegron erhielten. Von Baseline bis zur Woche 52 veränderten sich die angepassten Mittelwerte der Mikti-

onshäufigkeit um -2,4 für Vibegron vs. -2,0 für Tolterodin, der Dranginkontinenzepisoden um -2,2 vs. -1,7 ($p < 0,05$), der Drangepisoden um -3,4 vs. -3,2, und der gesamten Inkontinenzepisoden um -2,5 vs. -1,9 ($p < 0,05$). Unter den Patienten des Vibegron-Arms mit OAB wet erreichten 61,0% nach 52 Behandlungswochen eine $\geq 75\%$ ige Reduktion der Dranginkontinenzepisoden vs. 54,4% im Tolterodin-Arm. Eine 100%ige Reduktion dieser Episoden erreichten 40,8% vs. 34,2%. *Red. ◀*

Staskin D, Frankel J, Varano S, et al. 2021. Once-daily vibegron 75 mg for overactive bladder: long-term safety and efficacy from a double-blind extension study of the international phase 3 trial (EMPOWUR). *J Urol* 205:1421-1429.

- Übereinstimmend mit der 12-Wochen-Studie zeigte Vibegron bei Patienten mit überaktiver Blase positive langfristige Sicherheit, Tolerierbarkeit und Effektivität.

Empfehlungen für die klinische Praxis:

- Der Wechsel von einer injizierbaren Testosteron-Therapie auf die transdermale Applikation ist erwägenswert.
- Übersteigt der BMI 25 kg/m², ist eine Gewichtsreduktion anzuraten.
- Den Transmännern sollte nahegelegt werden, mit Rauchen aufzuhören.
- Die Behandlung chronischer Lungenerkrankung sollte optimiert werden.

Erythrozytose bei Transmännern unter Testosteron-Anwendung

Erythrozytose ist ein bei Testosteron-Therapien erkannter Nebeneffekt, durch den ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse bestehen kann. Transmenschen sind ein Personenkreis, bei dem häufig bereits im frühen Lebensalter mit der langfristigen Verabreichung von Sexualhormonen im Rahmen einer geschlechtsbejahenden Behandlung begonnen wird. Bei Transmännern unter Testosteron-Therapie sollten über einen Zeitraum von 20 Jahren die Prävalenz und bestimmende Faktoren der Entwicklung von Erythrozytose sowie die zeitliche Beziehung zwischen Therapiedauer und Hämatokrit-Werten analysiert werden.

In die Nachbeobachtungsstudie wurden 1.073 Transmänner aus der Datenbank der Amsterdam Cohort of Gender Dysphoria Study eingeschlossen, die mit einer Testosteron-Therapie begannen, und bei denen das Hämatokrit überwacht worden war.

Studienkohorte

Beim Start der Hormontherapie waren die Teilnehmer median 22,5 (18,4–31,8) Jahre alt. Von den Hämatokrit-Bestimmungen waren 1.087

während der Anwendung eines Testosteron-Gels, 1.826 unter der Anwendung kurzwirkender Injektionen, 345 unter langwirkenden Undecanoat-Injektionen und 150 unter oralem Testosteron vorgenommen worden. Bei 2.120 weiteren Messungen war der Applikationsweg des Testosterons nicht bekannt.

Als die Entwicklung von von Erythrozytose prädisponierende Vorerkrankungen waren chronische Lungenerkrankung (z. B. Asthma, COPD, chronische Bronchitis), Schlafapnoe und Polycythaemia vera bei 8,6% der Transmänner vor.

beginn mit Testosteron, ein hoher Body Mass Index (BMI) und eine prädisponierende Anamnese standen mit hohen Hämatokrit-Werten in Verbindung. Bei Nichterreichen der angestrebten Testosteronspiegel bestand nur ein geringes Risiko von Hämatokrit-Werten von >50% und >52%. Beide Hämatokrit-Werte wurden bei Überschreiten der des Testosterons-Zielwerts mit jeweils geringfügig erhöhter Wahrscheinlichkeit erreicht.

Zeitlicher Bezug

Der zeitliche Bezug zwischen dem Beginn einer Testosteron-Therapie und der Entwicklung des Hämatokrit-Werts ist aus der **Abbildung 1** ersichtlich. Der stärkste Anstieg des Hämatokrits erfolgte im ersten Jahr nach Einleitung der Testosteron-Therapie. Danach lässt sich über den 20-jährigen Beobachtungszeitraum ein allenfalls geringfügiger Anstieg erkennen. **Abbildung 2** veranschaulicht die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung eines Hämatokrit-Werts >50% bzw. >52%. Für diese Subgruppenanalyse wurden 776 Transmänner herangezogen. Nach einem Jahr belief sich das kumulative Risiko, einen Hämatokrit-Wert >50% zu entwickeln, auf 8% und stieg danach über 38% nach 10 Jahren auf 50% zum Abschluss des Beobachtungszeitraums nach 14 Jahren an. Die kumulative Wahrscheinlichkeit, nach einem Jahr einen Hämatokrit-Wert >52% zu erreichen, betrug 4% und erhöhte sich nach 10 Jahren auf 16%. Red. ◀

Häufigkeit

Bei 24,0% der Transmänner trat ein Hämatokrit von >50% bei einer einzelnen Messung auf. Zwei solche Messungen kamen bei 11,1% der Transmänner vor. Hämatokrit-Werte von >52% wurden in dieser Kohorte bei 7,6% der Transmänner einmal und in 3,7% der Fälle zweimal gemessen. Der Anteil einmaliger Hämatokrit-Werte von >54% betrug 2,2% und der zweimal gemessenen 0,5%.

Bestimmende Faktoren

Im Vergleich mit Testosteron-Gel, war die Anwendung langwirkender Undecanoat-Injektionen mit der höchsten Wahrscheinlichkeit für Hämatokrit-Werte >50% behaftet (Odds Ratio, OR 2,9). Bei der Injektion kurzwirkender Testosteron-Ester und bei oraler Applikation war die Wahrscheinlichkeit für Hämatokrit-Werte >50% vergleichbar der mit Testosteron-Gel (ORs 1,1 bzw. 0,4). Tabakkonsum hatte verglichen mit Tabak-Abstinenz ein erhöhtes Risiko für Hämatokrit-Werte von >50% und >52%. Auch höheres Alter beim Therapie-

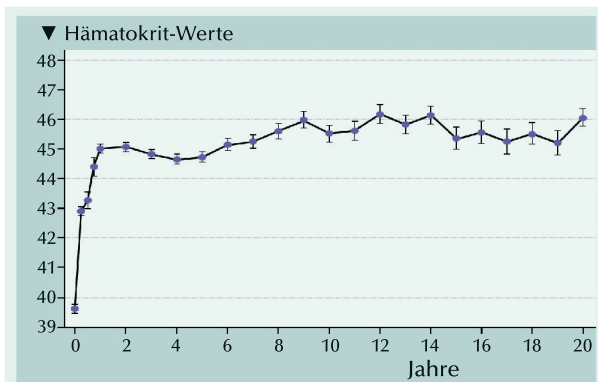


Abb. 1: Zeitlicher Bezug zwischen dem Hämatokrit und Andauern der Testosteron-Therapie.

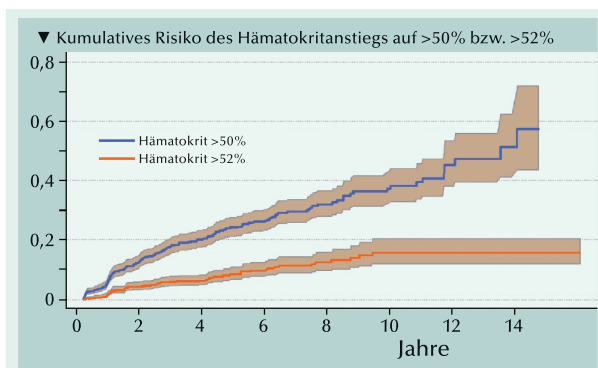


Abb. 2: Nelson-Aalen-Kurven für das kumulative Risiko der Entwicklung von Hämatokrit-Werten >50% bzw. >52%. Beschränkt auf Teilnehmer mit dem Beginn der Testosteron-Therapie nach 2004 (Baseline-Hämatokrit-Werte lagen vor).

Madsen MC, van Dijk D, Wiepjes CM, et al. 2021. Erythrocytosis in a large cohort of trans men using testosterone: A long-term follow-up study on prevalence, determinants, and exposure years. J Clin Endocrinol Metab doi: 10.1210/clinem/dgab089

Monatliche Schwankungen der Testosterons bei Männern mittleren Alters

Testosterondefizienz (TD) steht in Verbindung mit kardiovaskulären Krankheiten, Diabetes, Osteoporose, Libidoverlust und erektiler Dysfunktion. Auch wenn positive Wirkungen einer Testosteronersatztherapie (TRT) diesbezüglich in mehreren klinischen Studien nachgewiesen worden sind, ist die diagnostische Bewertung bei der Auswahl von Kandidaten für eine TRT bedeutsam. Für die Diagnose einer TD ist der gemessene Testosteronspiegel der wichtigste Faktor. Da Berichte zu dessen jahreszeitlicher Variation nicht übereinstimmen, wurde der Frage, ob Serum-Testosteronspiegel bei Männern mittleren Alters monatlich variieren, anhand von Bestimmungen in einer großen Studienkohorte nachgegangen.

Insgesamt 8.367 Männer mittleren Alters, die an einem Screening-Programm für urologische Gesundheit teilnahmen wurden rekrutiert. Das Gesamttestosteron wurde bei den Männern früh am Morgen gemessen. Als Störfaktoren wurden Altersangaben, Bauchumfang, Blutdruck, Nüchternblutzuckerspiegel, Triglyceride und das Lipoprotein hoher Dichte erfasst. Zudem wurden die monatliche Temperatur und die Länge des Tageslichts berücksichtigt.

Patientencharakteristika

Das mediane Alter (25%, 75%) der Männer betrug 51,0 (46,0, 56,0) Jahre. Es wurde ein medianer Testosteronspiegel von 5,1 (4,2, 6,3) ng/ml registriert.

Monatliche Variation des Testosterons

Als Nadir der monatlichen Testosteronspiegel wurden im Mai 4,4 ng/ml und als Höchstwert im Januar 6,0 ng/ml gemessen (Abb.). Auch nach Adjustierung für Störfaktoren resultierte monatsabhängiges Testosteronprofil mit dem Na-

dir im Mai (4,5 ng/ml) und dem Gipfel im Januar (6,1 ng/ml). Der Testosteronspiegel differierte weiterhin über Monate hinweg ($p < 0,001$).

Tageslichtlänge und Testosteron

Im Dezember war die Tageslichtlänge am kürzesten (575 Minuten). Mit 590 Minuten war es im Januar nur geringfügig länger hell. Die umgekehrt U-förmige Trendlinie für Tageslicht beschreibt die negative Beziehung zwischen Tageslichtlänge und Testosteron.

Außentemperatur und Testosteron

Die kältesten Temperaturen hatte der Januar. Am wärmsten war es im August (26,9°C). Der größte Temperaturunterschied zum vorausgegangenen Monat wurde für den Mai registriert. Eine umgekehrte, U-förmige Trendlinie für die Temperatur deutet auf eine negative Beziehung zwischen Temperatur und Testosteron hin (Abb.).

• Der Testosteronspiegel hatte vor und nach Adjustierung für Störfaktoren den Nadir im Mai und den Spitzenwert im Januar

• Die Schwankung steht in Beziehung zur Außentemperatur und der Tageslichtlänge.

Red. ◀

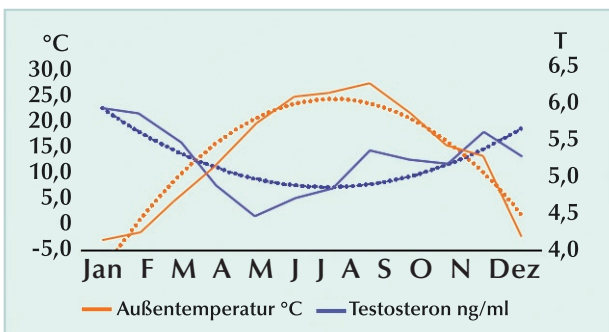


Abb.: Schwankungen der Außentemperatur und des Testosteronspiegels von Monat zu Monat.

Lee JH, Lee SW, 2021. Monthly variations in serum testosterone levels: Results from testosterone screening of 8,367 middle-aged men. J Urol 205:1438-1443.

Früher Abfall der Androgenspiegel bei gesunden erwachsenen Männern: Steht dahinter ein Effekt des Alterns per se?

Die Androgenspiegel nehmen bei Männern mit dem Altern nachweislich ab. Andererseits besteht im Einzelnen keine Einigkeit über die Effekte des Alterns an sich, (der Veränderungen) des Body Mass Index (BMI), der Lebensstilfaktoren und von interkurrenter Krankheit. Die Untersuchung diente dem Ermessen longitudinaler Veränderungen der Serum-Androgenspiegel bei gesunden Männern in Relation zur Körperzusammensetzung, zu Lebensstilfaktoren und zu interkurrenter Krankheit.

Dass Serum-androgenspiegel bereits früh während des Erwachsenenlebens und unabhängig von Veränderungen des BMI und anderer Lebensstilfaktoren abzufallen beginnen, spricht dafür, dass Altern an sich zu einer Veränderung des Sexualsteroidstatus führt.

Angesichts des simultanen Anstiegs der Gonadotropinspiegel, rührt der Rückgang des Androgenstatus höchstwahrscheinlich in erster Linie von einer Abnahme der Hodenfunktion her.

Die longitudinale, bevölkerungsbasierte Geschwisterpaarstudie an einem universitären Forschungszentrum umfasste 999 gesunde Männer im Alter von 24 bis 46 Jahren. Von ihnen wurden 691 nach einem mittleren Abstand von 12 Jahren neu bewertet.

Im Einzelnen wurden Messungen der Spiegel des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG), des Luteinisierungshormons (LH) und des follikelstimulierenden Hormons mittels Immun-Assays, sowie des Gesamttestosterons (TT), des Östradiols (E2), des Dihydrotestosterons (DHT) und des Androstendions (Adion) mittels Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung wie auch das berechnete freie Testosteron (cFT) bewertet.

Spiegel des Gesamt- und berechneten freien Testosterons

Mit der Zeit nahmen die TT-Spiegel um 14,2% ab ($p < 0,001$). Eine Abnahme wurde bei 76,3% der zu beiden Zeitpunkten bewerteten 691 Teilnehmer gemessen. Die jährliche Abnahme 0,85% für TT. Zu Baseline hatten 1,6% der Teilnehmer einen TT-Spiegel unterhalb des spezifischen Schwellenwerts für junge Männer von 9,3 nmol/l. Beim Follow-up waren es 4,8%.

Erhöhte sich der BMI während des Follow-up, führte das zu einer ausgeprägteren Abnahme des TT ($p < 0,001$). Männer mit hohem Alkoholkonsum zu Baseline hatten im Vergleich zu abstinenten Männern eine stärker ausgeprägte Abnahme des TT ($p = 0,008$). Der Grad der körperlichen Aktivität zu Baseline, interkurrierende Krankheit

und der Rauchstatus hatten keinen Einfluss auf die Abnahme des TT ($p > 0,05$).

Der cFT-Spiegel nahm mit der Zeit um 19,1% ab ($p < 0,001$). Das betraf 80,8% der zu beiden Zeitpunkten bewerteten 691 Teilnehmer.

Das cFT nahm jährliche um 1,31% ab. Es wurden keine Zusammenhänge mit Veränderungen des BMI ermittelt ($p > 0,05$); ebenso wenig mit Rauchen, interkurrierender Krankheit und körperlicher Aktivität (alle $p > 0,05$). Anders war das mit der cFT-Abnahme bei starken Trinkern im Vergleich mit moderaten Trinkern ($p = 0,003$) und mit Männern, die keinen Alkohol konsumierten ($p = 0,001$).

Eine stärker ausgeprägte Abnahme des TT wie auch des cFT-Spiegels standen mit einem stärkeren Anstieg des LH-Spiegels Verbindung ($\beta = -6,73$, $p = 0,023$ bzw. $\beta = -0,18$, $p < 0,001$).

Auch in Analysen, bei denen nur diejenigen Teilnehmer berücksichtigt wurden, die zu beiden Zeitpunkten anwesend waren, blieb der Abfall der TT- und cFT-Spiegel signifikant ($p < 0,001$).

Die Abnahme der TT- und cFT-Spiegel blieb auch dann statistisch signifikant, wenn nur die Subgruppen von Trinkern und Abstinenzlern, Rauchern und Nichtrauchern und jenen mit und ohne interkurrierender Krankheit berücksichtigt wurden (alle $p < 0,0001$). Sogar bei jenen Teilnehmern, die zu beiden Zeitpunkten angaben, weder zu Rauchen noch zu Trinken und keinerlei interkurrente Krankheiten oder Behandlungen mitteilten ($n = 19$), sank sowohl der TT- als auch der cFT-Spiegel mit der

Zeit signifikant ab ($p = 0,045$ bzw. $p = 0,018$).

Dihydrotestosteron- und Androstendionspiegel

Mit der Zeit sank der Serum-DHT-Spiegel um 15,6% ($p < 0,001$) bei einer jährlichen Abnahme um 1,03%. Verstärkt wurde der Abfall durch einen Anstieg des BMI während des Follow-up ($p < 0,001$) oder übermäßigen Alkoholkonsum ($p = 0,045$).

Adion fiel mit der Zeit um 10,7% ab ($p < 0,001$). Die Abnahme wurde nicht durch Veränderungen des BMI, körperlicher Aktivität, interkurrenter Krankheit oder Trinkgewohnheit modifiziert. Bei Rauchern wurde eine im Laufe der Zeit stärker ausgeprägte Abnahme der Adion-Spiegel gemessen ($p = 0,015$).

Spiegel weiterer Sexualsteroid- und Gonadotropine

Der SHBG-Spiegel nahm im Laufe der Zeit um 3,0% zu. Eine Erhöhung des BMI bremste das Ansteigen.

Der LH-Spiegel nahm mit der Zeit um 5,8% zu ($p < 0,001$). Dies war durch den Raucherstatus, den Alkoholkonsum, interkurrierende Krankheit, den Grad der körperlichen Aktivität, oder Veränderungen des BMI nicht beeinflusst.

Der FSH-Spiegel stieg mit 1,36% jährlich um 14,7% im Studienzeitraum an ($p < 0,001$). Bei interkurrierender Krankheit während des Follow-up verlangsamte sich der Anstieg des FSH-Spiegels ($p = 0,023$).

Red. ◀

Banica T, Verroken C, Reyns T, et al. 2021. Early decline of androgen levels in healthy adult men: an effect of aging per se? A prospective cohort study. J Clin Endocrinol Metabol 106:1074-1083.

Interview mit Professor Dr. Lothar Weißbach, Berlin

Die Renaissance der Uroflowmetrie

„Kormoran“ ist ein Uroflowmeter, mit dem ‚man‘ zuhause beurteilen kann, ob sein Harnstrahl kräftig genug ist. Ein **rotes** bzw. **grünes** LED-Signal zeigt sofort an, ob der Flow unter oder über dem Grenzwert von 11 ml/s (Q_{max}) liegt. Das Prostata-Screeninggerät ist seit Mai als Medizinprodukt der Klasse 1 in Europa zugelassen. Wir sprachen mit Prof. Dr. Lothar Weißbach (Berlin), der die Entwicklung des Uroflowmetrie-Messgerätes „Kormoran“ begleitete.

? Warum Harnflussmessung mit „Kormoran“?

Prof. Lothar Weißbach: Die Uroflowmetrie ist eine wichtige Funktionsmessung, die leider nur noch selten durchgeführt wird, weil sie nach dem EMB-Katalog nicht mehr erstattet wird und dadurch etwas in Vergessenheit geraten ist, obwohl sie Daten liefern und dem Arzt die Diagnose erleichtern kann. Derzeit wird sie nur noch von PKVen erstattet.

? Bei „Kormoran“ handelt es sich um ein Gerät, mit dem zuhause der Harnstrahl gemessen werden kann. Wie oft sollte der Flow gemessen werden?

Prof. L.W.: Mindestens dreimal, und wenn mehrfach rot angezeigt wird, muss dies mit einem Urolo-

gen abgeklärt werden. Dieser wird dann u.a. eine Miktionsanamnese erstellen und die unteren Harnwege untersuchen. Die Handhabung der Harnstrahlmessung mit dem „Kormoran“ ist einfach, sollte jedoch vorab dem Patienten erläutert werden.

? Welchen Patienten empfehlen Sie das Gerät?

Prof. L.W.: Jedem Mann natürlich, der beim Urinieren Veränderungen feststellt. Etwa ab dem 50. Lebensjahr erwartet mehr als die Hälfte Männer urologische Probleme. Meist fällt auch der Harnstrahl weniger kräftig aus, was z.B. auf eine Harnröhrenverengung oder Prostatavergrößerung hinweisen kann. Außerdem empfehle ich die Uroflowmetrie zur Therapiekontrolle nach einer medikamentösen Behandlung von Blasenentleerungs-

störungen, nach einer Operation an der Prostata oder der Harnröhre. Man kann damit besser abschätzen, ob die Behandlung erfolgreich ist/war oder ob nach einer Operation bzw. Bestrahlung Narben aufgetreten sind.

? Warum haben Männer Probleme zur Früherkennung einen Urologen aufzusuchen?

Prof. L.W.: Hier ist ein Generationswechsel eingetreten. Jüngere Männer empfinden den Besuch beim Männerarzt nicht mehr so gravierend, sie sind aufgeklärter. Und eine Uroflowmetrie zuhause ist natürlich erheblich bequemer und kann beliebig wiederholt werden. ◀

Herr Professor Weißbach, herzlichen Dank für das Gespräch.

Das Interview führte Helga Vollmer.



Prof. Dr. med.
Lothar Weißbach
(Berlin).

Weitere Informationen zum Produkt:
Simone Gscheidmeier,
Tel: +49 (179) 7 084 193
info@earliebirdie.de
www.earliebirdie.de

KORMORAN11

PROSTATE SELF-
SCREENING SOLUTION

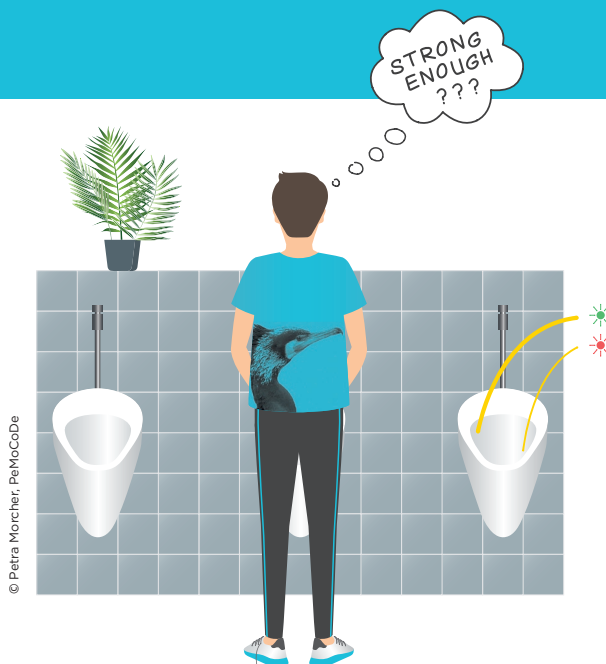
SWISS MADE

NEW APPROACH
TO BOTH –
UROLOGIST
AND PATIENT



info@earliebirdie.de

EARLIEBIRDIE



A PEAK UROFLOW
BELOW A CERTAIN
THRESHOLD (11 ML/SEC)
IS A SIGNAL FOR
POTENTIAL PROSTATE
AND/OR BLADDER
MODIFICATIONS.

Urologische Tumoren

Highlights von der ASCO-Jahrestagung 2021

Die Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) ist alljährlich ein Highlight für Onkologen und onkologisch ausgerichtete Fachärzte. Auf dem Kongress werden u.a. wichtige Ergebnisse für aktuelle Studien und Forschungsfragen innerhalb aller Tumorentitäten, so natürlich auch der urologischen Tumoren, präsentiert. Im Folgenden wird eine Auswahl an herausragenden Studienergebnissen vom diesjährigen ASCO vorgestellt.

Nierenzellkarzinom: Adjuvante Therapie nach Nephrektomie

In der Behandlung des lokalen Nierenzellkarzinoms gibt es derzeit, aufgrund fehlender Evidenz, keinen weltweit akzeptierten Standard für eine adjuvante Behandlung, obwohl nahezu die Hälfte der Patienten nach Operation einen Krankheitsrückfall erleidet. Auch Patienten mit Tumoren im Stadium M1 und keinen Hinweisen auf eine Erkrankung (NED) nach

Resektion der Oligometastasen haben ein hohes Rezidivrisiko. Die KEYNOTE-564-Studie ist die erste positive Phase-III-Studie für die adjuvante Immuntherapie beim Nierenzellkarzinom nach Nephrektomie [1]. Damit stellt Pembrolizumab eine potenzielle neue Standardbehandlungsoption für dieses Klientel dar.

In der doppelblinden, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie KEYNOTE-564 wurden 994 Patienten mit klarzelligem Nierenzellkarzinom (ccRCC) nach Nephrektomie über ca. 1 Jahr adjuvant mit Pembrolizumab (200 mg, q3w) oder Placebo behandelt. Primärer Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben (DFS) laut Prüfarzt.

Die Patienten waren im Median 60 Jahre alt und gehörten mehrheitlich der intermediären-hohen Risikogruppe (pT2 [Grad 4 oder sarkomatoid]-pT3, N0, M0) an. 8,1 bzw. 7,2% der Patienten hatten ein hohes Rückfallrisiko (pT4 N0 M0 oder pTx N+ M0) und je 5,8% der Patienten befanden sich im Stadium M1 NED. Der PD-L1-CPS-Status war bei 23-25% der Patienten <1 und bei 74-77% der Patienten $\geq 1\%$.

Mit einer Nachbeobachtungszeit von median 24,1 Monaten wurde ein signifikanter DFS-Vorteil durch die Pembrolizumab-Behandlung gesehen (HR=0,68; 95% KI 0,53-0,87; $p=0,0010$). Nach 12 Monaten betrug die DFS-Rate 85,7% im Pembrolizumab-Arm versus 76,2% im Placebo-Arm, nach 24 Monaten lag sie bei 77,3 versus 68,1% (Abb. 1). In einer frühen Zwi-

schenanalyse zum Gesamtüberleben (OS) nach Ereignissen bei 3,6 versus 6,6% der Studienteilnehmer unter Pembrolizumab bzw. Placebo wurde das Risiko zu versterben durch Pembrolizumab um 46% reduziert (HR=0,54; 95% KI 0,30-0,96; $p=0,0164$). Die prädefinierte Signifikanzgrenze war noch nicht erreicht. Es wurden keine neuen Sicherheits-signale gesehen. 20,7% versus 2% der Patienten beider Studienarme brachen die Studienmedikation aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Nierenzellkarzinom: Immun- und zielgerichtete Therapie in erster Therapielinie

In der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen klarzelligen Nierenzellkarzinoms konnte mit Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib in der KEYNOTE-426-Studie ein Vorteil gegenüber der Therapie mit Sunitinib gezeigt werden. Für diese Studie wurden beim ASCO nun ein Update mit median 42 Monaten und minimal 35,6 Monaten Nachbeobachtungszeit präsentiert [2]. In der Phase-III-Studie hatten 861 Patienten randomisiert Pembrolizumab plus Axitinib oder den ehemaligen Standard Sunitinib erhalten. Koprimäre Studienendpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS) und das OS.

Zum Zeitpunkt der präsentierten Auswertung hatten 81,4% der Patienten im experimentellen und 90,6% der Patienten im Kontrollarm die Studienmedikation abgebrochen. 58,4% bzw. 73,0% der Patienten hatten eine nachfolgende Therapie erhalten, für Patienten des Pembrolizumab plus Axitinib-Arm war dies in 21,6% der Fälle ein PD-(L)1-Inhibitor und in 88,2% der Fälle ein VEGF(R)-Inhibitor. Pati-

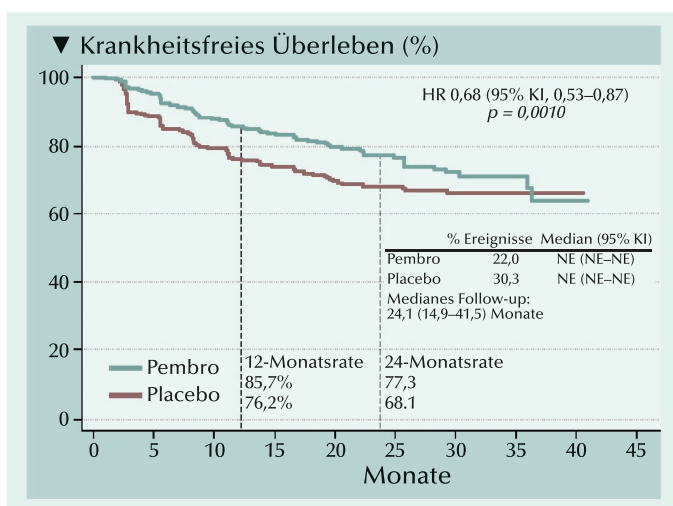


Abb. 1: Kaplan-Meier-Schätzungen des Gesamtüberlebens (OS) nach Behandlungsarmen. HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall. (nach [1]).

ten des Sunitinib-Arms erhielten in 74,4% der Fälle einen PD-(L)1-Inhibitor und in 68,7% der Fälle eine VEGF(R)-gerichtete Therapie. Das Gesamtüberleben wurde unter der kombinierten Therapie signifikant gegenüber der Sunitinib-Therapie verlängert: Im Median lebten die Patienten 45,7 versus 40,1 Monate (HR=0,73; 95% KI 0,60-0,88; $p<0,001$) und nach 36 Monaten 63 versus 54% der Patienten. Das PFS betrug im experimentellen Arm median 15,7 Monate versus 11,1 Monate im Kontrollarm (HR=0,68; 95% KI 0,58-0,80; $p<0,0001$). Nach 36 Monaten lebten 29 versus 15% der Patienten ohne Progress, ein Plateau wurde bisher nicht erreicht. Ein bestätigtes Ansprechen zeigten 60,4% der Patienten unter Pembrolizumab plus Axitinib versus 39,6% unter Sunitinib, mit Komplettremissionen (CR) bei 10,0% versus 3,5% der Patienten. Die Zeit bis zum Ansprechen lag bei 2,8 versus 3,0 Monaten, die mediane Dauer des Ansprechens (DoR) bei 23,6 versus 15,3 Monaten. Bei 44,5 versus 32,1% der ansprechenden Patienten hielten die Remissionen ≥ 30 Monate an.

Eine Auswertung entsprechend der IMDC-Risikokriterien bestätigte den OS-Vorteil für die Kombinationstherapie nur bei intermediärem oder hohem Risiko (HR=0,64; 95% KI 0,52-0,80). Bei Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko gelangten die beiden Studienmedikationen zu einem vergleichbaren Ergebnis (HR=1,17; 95% KI 0,76-1,80).

**Urothelkarzinom:
Blasenerhaltende systemische
Kombinationstherapie**

Patienten mit einem muskelinvasiven Blasenkarzinom (MIBC) erreichen bei neoadjuvanter Behandlung mit cisplatinbasiertem Regime in etwa 30-40% der Fälle eine komplette pathologische Remission (pCR). Die pCR ist ein prognostischer Marker für das Überleben der Patienten, wird aber erst nach

kompletter Entfernung der Blase determiniert. Eine Chemotherapie zur blasenerhaltenden TURBT (transurethrale Resektion des Blasen tumors) ist mit einem längeren Überleben bei einem Teil der Patienten assoziiert. Mit einem klinischen Re-Staging könnte bei klinischer Komplettremission (cCR) eine Zystektomie ausgespart werden, während bei Nichterreichen der cCR eine Zystektomie durchgeführt werden könnte, so die Hypothese für das Design der HCRN GU16-257-Studie [3]. In der Phase-II-Studie wurden Patienten mit 4 Zyklen Gemcitabin, Cisplatin und Nivolumab behandelt. Dann erfolgte ein klinisches Re-Staging. Patienten mit cCR, definiert als keine Veränderungen nach neoadjuvanter Therapie in der Bildgebung oder in der Urinzytologie sowie ein niedriggradiges Ta-Stadium in der Blasenbiopsie, wurden entsprechend des Patientenwunschs zystektomiert oder nicht zystektomiert mit Nivolumab über 4 Monate behandelt. Im Fall der nicht erreichten cCR wurden alle Patienten einer Zystektomie unterzogen. Als koprimary Endpunkt wurde ein Nutzen, definiert als 2 Jahre metastasenfrees Überleben bei Patienten unter gewählter Überwachung oder die er-

reichte pCR bei Patienten mit Zystektomie, ausgewertet.

Von 76 eingeschlossenen Patienten erhielten nach der Induktionstherapie 64 Patienten ein Re-Staging. 31 Patienten (48%) zeigten eine cCR und 33 Patienten erreichten diese nicht. 30 Patienten mit cCR wählten den Verzicht auf eine Zystektomie und 1 Patient wurde auf Wunsch primär zystektomiert. Im Ergebnis waren zur Zeit der Auswertung alle 31 Patienten mit cCR am Leben und überwiegend ohne Rezidiv (Abb. 2). 6 dieser Patienten erhielten eine verzögerte Zystektomie nach lokalem Rückfall, ein Patient mit pathologischem Stadium ypT4N1 und fünf Patienten im Stadium ypT0-2N0. Patienten ohne cCR wurden nach primärer Zystektomie pathologisch den Stadien ypT0-3N0 (65%) ypT4N0 (3%) und ypTanyN+ (32%) zugeordnet.

Bezüglich der Sicherheit wurde im Design der Studie geplant, bei einer hohen Rate an immunvermittelten Nebenwirkungen \geq Grad 3 bei allen eingeschlossenen Patienten oder einer hohen Rate an muskelinvasiven und oder metastasierten Rückfallraten innerhalb der Patientenkohorte mit cCR die Studie abubrechen. Da keines der Kriterien erfüllt wurde, musste die Studie

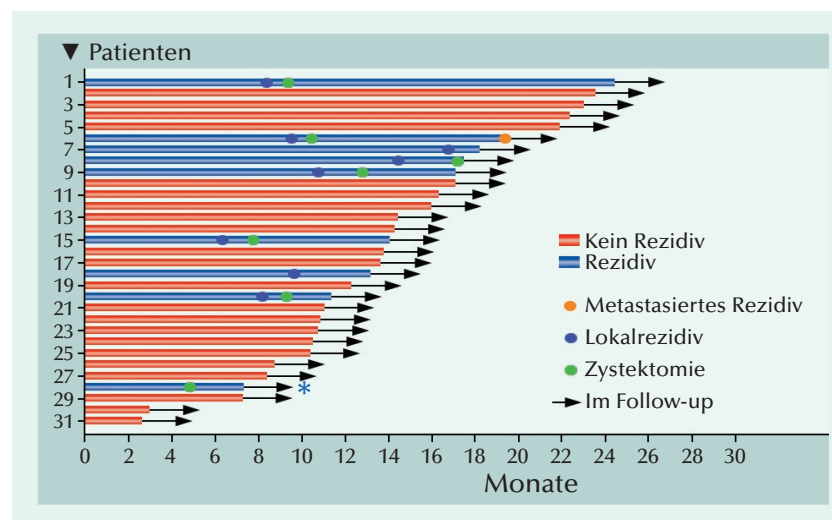


Abb. 2: Therapieerfolg für Patienten mit klinischer Komplettremission (mod. nach [3]).

nicht frühzeitig beendet werden. Das Nebenwirkungsprofil war konsistent mit dem in anderen Studien für die Studiensubstanzen.

Urothelkarzinom: Neuer Checkpoint-Inhibitor bei intensiv vorbehandelten Patienten

ICOS ist ein Rezeptor aus der CD28 Ig-Rezeptor-Superfamilie, der auch die Checkpoints CTLA4 und PD-1 angehört und wird nach Aktivierung des T-Zell-Rezeptors (TCR) auf T-Zellen exprimiert. Beim Urothelkarzinom wurde eine hohe Expression von ICOS in allen Erkrankungsstadien nachgewiesen. Feladilimab ist der erste humanisierte IgG4 monoklonale Antikörper, der agonistische Wirkung gegen ICOS zeigt. In der Phase-I-Studie INDUCE-1 wurde Feladilimab als Monotherapie und in Kombination mit Pembrolizumab bei verschiedenen soliden Tumoren geprüft und die Kohorte der Patienten mit Urothelkarzinom erweitert [4]. Die eingeschlossenen Patienten hatten bereits bis zu 5 Therapielinien im fortgeschrittenen Setting erhalten. Zur Studiauswertung der beim ASCO präsentierten Ergebnisse betrug die mediane Nachbeobach-

tungszeit in der Expansionskohorte 12,6 Monate für die Monotherapie (n=14) und 9,6 Monate für die Kombination (n=32).

Das Sicherheitsprofil mit Feladilimab war gut handhabbar, sowohl als Monotherapie als auch in der Kombination mit Pembrolizumab. Bei den meisten therapieassoziierten Nebenwirkungen handelte es sich um Grad 1 oder 2 und es wurden keine Grad 5-Toxizitäten beobachtet. Immunvermittelte Nebenwirkungen wurden nicht formal evaluiert, aber potenzielle Ereignisse traten selten auf und wenn, dann in milder Ausprägung. In der Monotherapiegruppe erhielten 4 Patienten Steroide, davon 2 aufgrund von immunvermittelten Nebenwirkungen, und in der Kombinationsgruppe erhielten 9 Patienten Steroide, davon ebenfalls 2 Patienten aufgrund immunvermittelter Nebenwirkungen. Bezüglich der Wirksamkeit wurde sowohl mit der Monotherapie bei intensiv vorbehandelten, PD-(L)1-Inhibitor-erfahrenen Patienten als auch in Kombination mit Pembrolizumab bei PD-(L)1-Inhibitor-naiven Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom eine klinische Aktivität beobachtet. In kleinen Subgruppen wurden Hin-

weise für eine erhöhte Krankheitskontrolle in der PD-L1-positiven und in der ICOS-positiven Subkohorte gesehen.

Prostatakarzinom: Neuer Standard für das de novo metastasierte kastrationssensitive Stadium

Die Behandlung des metastasierten kastrationssensitiven Prostatakarzinoms (mCSPC) hat sich über die letzte Dekade stetig gewandelt. Innerhalb dieser Zeit hat die PEACE-1-Studie rekrutiert und nun einen neuen Therapiestandard aufgezeigt [5]. Es wurden von November 2013 bis Dezember 2018 1.173 Patienten mit de novo mCSPC in 4 Studienarme der innerhalb des akademischen, europäischen PEACE-Programms (Prostate Cancer Consortium in Europe) durchgeführten PEACE-1-Studie randomisiert. Die Patienten erhielten die Standardtherapie (SOC), SOC plus Abirateron (1.000 mg qd + Prednison 5 mg bid), SOC plus Radiatio (74 Gy in 37 Fraktionen) oder SOC plus Abirateron plus Radiatio. Die SOC war eine Androgendepressionstherapie (ADT) mit oder ohne Docetaxel und mit oder ohne Radiatio. Docetaxel wurde entsprechend der jeweiligen Studienperiode nicht gegeben (November 2013-2015), war als Teil der Therapie erlaubt (2015-2017) oder als Teil der Therapie verpflichtend (2017-Dezember 2018). Koprimary Studienendpunkte waren das radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS) und das OS. Die statistische Auswertung wurde hierarchisch zuerst für die Interaktion zwischen Abirateron versus Radiatio, danach für den Einfluss von Abirateron auf das rPFS, 1. bei der gesamten Studienpopulation und 2. bei der Docetaxel-Population, durchgeführt.

Es wurde keine Interaktion zwischen dem Effekt einer lokalen Radiotherapie und Abirateron auf das rPFS festgestellt ($p=0,64$). Mit ei-

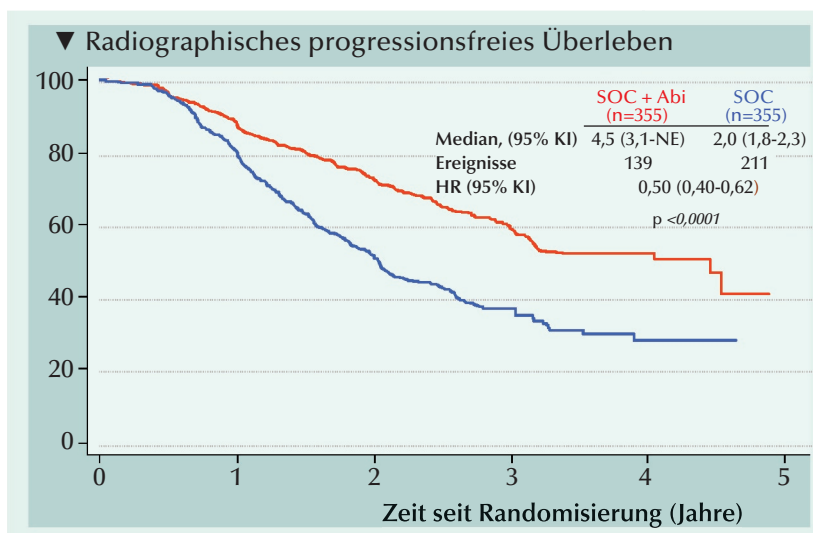


Abb. 3: Radiologisches progressionsfreies Überleben (rPFS) unter Standardtherapie (SOC=ADT + Docetaxel ± Radiatio) versus Standardtherapie plus Abirateron (mod. nach [5])

ner medianen Nachbeobachtungszeit von 42 Monaten wurde das rPFS durch die zusätzliche Gabe von Abirateron zu SOC von median 2,2 auf 4,5 Jahre signifikant verlängert (HR=0,54; 95% KI 0,46-0,64; $p<0,0001$). Innerhalb der Docetaxel-Population lag das mediane rPFS bei 4,5 Jahren unter SOC plus Abirateron versus 2,0 Jahren unter SOC (HR=0,50; 0,40-0,62; $p<0,0001$) (Abb. 3). Auch bezüglich des Gesamtüberlebens zeigte sich ein signifikanter Effekt durch Abirateron in beiden Analysepopulationen: In der gesamten Studienpopulation betrug das mediane OS 3,8 versus 1,5 Jahre (HR=0,40; 95% KI 0,35-0,47; $p<0,0001$) und in der Docetaxel-Population 3,2 versus 1,4 Jahre (HR=0,38; 95% KI 0,31-0,47; $p<0,0001$). Es wurde keine zusätzliche relevante Toxizität beobachtet.

Die Autoren schlossen, dass den Patienten der absolute Vorteil von annähernd 2,5 Jahren medianes rPFS nicht vorenthalten werden sollte und daher der neue Therapiestandard mit der zusätzlichen Gabe von Abirateron zu ADT plus Docetaxel bestätigt sei.

Prostatakarzinom: Überlebensverlängerung bei kastrationsresistenter Erkrankung

Das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) ist eine gute molekulare Zielstruktur für die PET-Bildgebung und die Therapie beim Prostatakarzinom. Die Transmembran-Carboxypeptidase wird beim Prostatakarzinom hoch exprimiert und kommt bei normaler Expression relativ begrenzt vor. ^{177}Lu -PSMA-617 bindet mit hoher Affinität an PSMA und bringt via DNA-Schädigung nach Endozytose die Tumorzelle zur Apoptose. Die zusätzliche Gabe von ^{177}Lu -PSMA-617 zu kombinierbaren Standardbehandlungen nach hormoneller Behandlung und Chemotherapie verlängert das OS

von intensiv vorbehandelten Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) [6].

In der offenen VISION-Studie erhielten Patienten mit Vorbehandlung mit ≥ 1 Androgenrezeptor (AR)-gerichteter Therapie **und** 1-2 Taxanregimen entweder eine laut Studienprotokoll erlaubte Standardtherapie plus ^{177}Lu -PSMA-617 oder die alleinige Standardtherapie. Die Standardtherapie wurde vor der Randomisierung festgelegt. Zu den Einschlusskriterien gehörte der Nachweis der PSMA-positiven Erkrankung mittels ^{68}Ga -PSMA-11. Primäre Endpunkte waren das rPFS und das OS. Die Studie würde als positiv gewertet, wenn einer der beiden Endpunkte oder beide erreicht würden.

Es wurden 1.003 Patienten einem PSMA PET/CT-Scan unterzogen und auf 82,9% dieser Patienten trafen die Einschlusskriterien zu. Es wurden dementsprechend 831 Patienten in die beiden Studienarme 2:1 randomisiert. Um den Effekt eines frühen Studienausscheidens nach radiologischem Progress zu reduzieren, wurden in der primären rPFS-Analyse 581 und in der primären OS-Analyse alle 831 Patienten (ITT-Population) ausgewertet. Die Patienten waren median 70-72 Jahre alt und wiesen eine Metastasierung der Lunge in 9-10% der Fälle, der Leber in 11-14%, der Lymphknoten in 50% und der Knochen in 91% der Fälle auf.

Bezüglich der primären Endpunkte wurde eine signifikante Verlängerung des OS mit einer Hazard Ratio von 0,62 (95% KI 0,52-0,74; $p<0,001$) in der ITT-Population bzw. 0,63 (95% KI 0,51-0,79) in der rPFS-Population erreicht. Im Median lebten die Patienten 15,3 Monate versus 11,3 Monate bzw. 14,6 versus 10,4 Monate in den beiden Analysesets. Auch bezüglich des zweiten primären Endpunkts, dem rPFS, wurde eine signifikante Verlängerung sowohl in der rPFS-

Population (HR=0,40; 99,2% KI 0,29-0,57; $p<0,001$) als auch in der ITT-Population (HR=0,43; 99,2% KI 0,32-0,58) beobachtet. Das mediane rPFS betrug 8,7 versus 3,4 Monate bzw. 8,8 versus 3,6 Monate. Eine CR wurde bei 9,2% versus 0,0%, ein partielles Ansprechen bei 41,8% versus 3,1%, eine stabile Erkrankung bei 35,5% versus 46,9% und ein Fortschreiten der Erkrankung bei 13,0 versus 45,3% der Patienten mit messbarer Erkrankung gesehen.

Die Nebenwirkungsrate war im ^{177}Lu -PSMA-617-Arm höher als im Kontrollarm, mit therapieassoziierten Toxizitäten Grad 3-5 bei 28,4 versus 3,9% der Patienten, klinisch relevanten Nebenwirkungen Grad 3-5 bei 8,1 versus 2,4% und Grad 5 Nebenwirkungen bei 0,9 versus 0% der Patienten. ◀

Quelle: Jahresversammlung der American Society of Clinical Oncology (ASCO), 4.-8. Juni 2021

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerburg

Referenzen:

- [1] Choueiri TK et al. 2021. Pembrolizumab vs placebo as post nephrectomy adjuvant therapy for patients with renal cell carcinoma: Randomized, double-blind, phase 3 KEYNOTE-564 study. 2021 ASCO Annual Meeting, Abstr. #LBA5.
- [2] Rini BI et al. 2021. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Results from 42-month follow-up of KEYNOTE-426. 2021 ASCO Annual Meeting, Abstr. #4500.
- [3] Galsky MD et al. 2021. Phase 2 trial of gemcitabine, cisplatin, plus nivolumab with selective bladder sparing in patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC): HCRN GU 16-257. 2021 ASCO Annual Meeting, Abstr. #4503.
- [4] Balar AV et al. 2021. Inducible T-cell co-stimulatory (IOCS) receptor agonist, feladilimab, alone and in combination with pembrolizumab: Results from INDUCE-1 urothelial carcinoma expansion cohorts. 2021 ASCO Annual Meeting, Abstr. #4519.
- [5] Fizazi K et al. 2021. A phase 3 trial with a 2x2 factorial design of abiraterone acetate plus prednisone and/or local radiotherapy in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): First results of PEACE-1. 2021 ASCO Annual Meeting, Abstr. #5000.
- [6] Morris MJ et al. 2021. Phase 3 study of ^{177}Lu -PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION). 2021 ASCO Annual Meeting, Abstr. #LBA4.

Harnwegsinfekte: Weniger Antibiotika nach Immunprophylaxe

StroVac® ist ein Immunprophylaktikum, das in klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen eine hohe Wirksamkeit bei rezidivierenden bakteriellen Harnwegsinfektionen (HWI) gezeigt hat. Eine aktuelle Analyse von Daten der Gesetzlichen Krankenkassen ergab, dass im Jahr nach einer Immunisierung mit StroVac® bis zu 70% weniger Antibiotika verordnet wurden als im Vergleichszeitraum von zwei Jahren vor der Immunprophylaxe. Dieser Effekt zeigte sich unabhängig vom Alter in allen Patientengruppen. Die aktuelle interdisziplinäre S3-Leitlinie der DGU zu Diagnose und Behandlung der unkomplizierten, bakteriellen HWI bei erwachsenen Patienten stellt bei rezidivierenden HWI die Immunprophylaxe vor eine antibiotische Langzeitpräven-

tion. Neben einer oralen Immunstimulation wird als einzige parenterale Immunstimulation der Impfstoff StroVac® in der Leitlinie aufgeführt.

Die Vakzine enthält inaktivierte uropathogene Erreger von zehn Stämmen aus fünf Bakterienspezies. Neben sechs verschiedenen Escherichia-coli-Stämmen enthält StroVac® die Bakterienarten *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* und *Enterococcus faecalis* und richtet sich somit gegen ca. 85% der häufigsten bakteriellen Erregern von Harnwegsinfektionen. Zur Grundimmunisierung erhalten Patienten drei Injektionen im Abstand von jeweils ein bis zwei Wochen. Die Behandlung induziert einen Anstieg des lokal gebildeten sekretorischen IgA im Urin, das die Adhärenz

uropathogener Erreger an der Harnblasenwand erschwert. Eine Auffrischung kann nach ca. einem Jahr mit Booster-StroVac® erfolgen. Weitere Booster sind später bei Bedarf möglich.

Wirksamkeit und Verträglichkeit von StroVac® wurden in klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungen belegt. Die Rate an HWI pro Patientenjahr bzw. die Anzahl an Durchbruchinfektionen bei Therapien sanken gegenüber Placebo um 26%–93% bei akzeptablen Impfreaktionen. Die einfache Anwendung lässt eine hohe Compliance erwarten. Bereits nach wenigen Monaten ist die intramuskuläre Immunprophylaxe meist kostengünstiger als viele Behandlungen zur Prophylaxe wie z.B. Mannose. **Red.** ◀

Quelle: Informationen von Dermapharm AG

Molekulare Analyse seltener Krebserkrankungen

Wissenschaftler konnten erstmals belegen, dass Betroffene mit seltenen Tumorerkrankungen von einer umfassenden molekularen Analyse profitieren. Hierzu wurden die molekularen Profile und klinischen Daten von insgesamt 1.310 Patienten, von denen 75,5 % an seltenen Krebsarten litten, untersucht. Auf Basis von mehreren Hundert Biomarkern konnten in 88 % der untersuchten Fälle evidenzbasierte Behandlungsempfehlungen abgegeben werden, die teilweise neue, experimentelle Therapiemethoden beinhalteten. Bei rund einem Drittel der Patienten wurden die Empfehlungen umgesetzt, was sich in einer signifikant verbesserten Überlebensrate im Vergleich zu Standardtherapien niederschlug.

Weil Krebspatienten ganz unterschiedlich auf Behandlungen ansprechen, versucht man in der Präzisionsonkologie, bereits im Vorfeld herauszufinden, welche individuell angepasste Therapie am erfolgversprechendsten ist. Dazu analysieren Fachleute die molekularen, zellulären und funktionellen Eigenschaften menschlicher Tumoren.

Manche dieser Eigenschaften, etwa bestimmte Veränderungen im Erbgut der Krebszellen, können dann als Biomarker dienen, die die Erfolgschancen bestimmter Behandlungsansätze anzeigen. Auf dieser Grundlage werden individuelle Therapieentscheidungen getroffen.

Retrospektive Analysen zeigen, dass etwa ein Drittel aller Krebspatienten von Therapieentscheidungen auf Basis von Biomarkern profitiert. Bei seltenen Krebsarten war die klinische Relevanz präzisionsonkologischer Ansätze bisher nicht belegt. Im DKFZ/NCT/DKTK-MASTER-Programm haben sich daher Zentren in ganz Deutschland zusammengeschlossen, um größere Stichproben erforschen zu können. Seltene Krebsarten machen in ihrer Gesamtheit bis zu einem Viertel aller Tumorerkrankungen aus. Und anders als bei den häufigen Krebsarten gibt es bei diesen seltenen Erkrankungen in der Regel keine oder nur wenige etablierte Therapiestandards und somit einen erheblichen ungedeckten medizinischer Bedarf.

Das Master-Programm dient der multidimensionalen Charakterisierung von

Patienten mit fortgeschrittenen seltenen Krebserkrankungen sowie von Patienten, bei denen eine unheilbare Krebserkrankung in einem ungewöhnlich frühen Alter diagnostiziert wird. Die beteiligten Ärzte und Forscher entwickeln dazu die Charakterisierungsmethoden auf allen Ebenen weiter, zum Beispiel indem sie proteomische und epigenomische Untersuchungen inkludieren. Zusätzlich werden in Zukunft Behandlungsansätze jenseits der medikamentösen Therapie mit einbezogen, zum Beispiel die Strahlentherapie oder die Chirurgie. Ein besonderer Fokus des Programms liegt in der Entwicklung und Durchführung klinischer Studien, in denen Behandlungen überprüft werden, die sich an den Eigenschaften jeder einzelnen Krebserkrankung orientieren. **Red.** ◀

Horak P, Heining C, Kreutzfeldt S, et al. 2021. Comprehensive Genomic and Transcriptomic Analysis for Guiding Therapeutic Decisions in Patients with Rare Cancers. *Cancer Discovery* (a journal of the American Association for Cancer Research) DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0126

Weitere Informationen: www.nct-heidelberg.de/master und www.nct-dresden.de/forschung/nct-master-program

Osteoprotektion in der Uro-Onkologie

Die Osteoprotektion ist in der Tumorthherapie etabliert und wird in den nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen. Eine massive Knochen-schädigung bei Krebspatienten kann durch den Tumor selbst (Bildung von Knochenmetastasen) oder durch eine Tumorthherapie entstehen. Demnach sollte eine leitliniengerechte Osteoprotektion so früh wie möglich zum Einsatz kommen, sagte Prof. Ingo Diel (Mannheim).

Knochenmetastasen bei urologischen Tumoren

Knochenmetastasen sind bei urologischen Tumoren häufig. Etwa 90% der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom (mPCa) weisen Knochenmetastasen auf, berichtete Prof. Tilman Todenhöfer, Nürtingen. Diese sind überwiegend in der Wirbelsäule, im Thorax und im Becken lokalisiert. Aber auch das Urothelkarzinom der Harnblase und das Nierenzellkarzinom können durchaus mit Knochenmetastasen assoziiert sein.

Der Teufelskreis von Knochenmetastasen

Tumorzellen beeinflussen den Knochenstoffwechsel, indem sie Osteoblasten zur Expression des RANK-Liganden stimulieren, der an seinen Rezeptor RANK auf der Oberfläche der Vorläuferzellen von Osteoklasten bindet und deren Differenzierung aktiviert. Osteoklasten attackieren den Knochen. Das führt zur Freisetzung von Botenstoffen, die wiederum die Tumorzelle aktivieren. Dieser Teufelskreis kann nun durch spezifische therapeutische Option mit dem vollhumanen monoklonalen Antikörper Denosumab unterbrochen werden, erklärte Todenhöfer.

Denosumab verhindert durch die Bindung an RANKL dessen Interaktion mit RANK. Folglich reduziert sich die

Anzahl und Funktion der Osteoklasten und damit auch die Knochenresorption. Die Tumor-induzierte Knochenzerstörung wird vermindert.

Denosumab (Xgeva®) hat in Studien seine überlegene Wirksamkeit gegenüber Zoledronsäure unter Beweis gestellt. Eine integrierte Analyse der drei Zulassungsstudien bei über 5.700 Patienten mit Knochenmetastasen aufgrund von Brustkrebs, Prostatakarzinom und anderen Tumorarten ergab, dass der RANK-Ligand-Inhibitor Denosumab im Vergleich zu Zoledronsäure das Auftreten von Knochenkomplikationen (SRE) um 8,2 Monate (27,7 vs. 19,5 Monate) hinausschob. Auch Schmerzprogression war unter Denosumab deutlicher als unter Zoledronsäure verzögert.

Osteoprotektion beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom

Bei mCRPC-Patienten ist die Einleitung einer osteoprotektiven Therapie mittlerweile leitliniengerechter Standard. Auch wenn die neuen Antitumorthérapien an sich einen positiven Einfluss auf die Vermeidung von SRE haben und das Gesamtüberleben von Patienten mit metastasiertem PCa signifikant verlängern, sind Antiresorptiva definitiv notwendig, betonte Todenhöfer. Denn längeres Gesamtüberleben bedeutet auch längeres Leben mit Knochenmetastasen. In dieser Situation empfiehlt die Leitlinie Prostatakarzinom zur Prävention von Knochenmetastasen eindeutig eine antiresorptive Therapie mit Denosumab oder dem Bisphosphonat Zoledronsäure. Der Urologe berichtete über Therapieansätze mit den neuen Substanzen Abirateron, Enzalutamid, Radium-223 und machte deutlich, dass die neuen Therapien vor allem in Kombination unerwünschte Komplikationen wie Knochenfrakturen verursachen können.

Das wiederum verstärkt den Bedarf an osteoprotektiven Maßnahmen auch bei diesen Patienten.

Androgendeprivationstherapie

Durch eine langfristige Androgendeprivationstherapie (ADT) mit LHRH-Analoga kommt es zu kontinuierlicher Abnahme der Knochendichte und das Risiko für Osteoporose und Frakturen nehmen zu. Die Leitlinie Prostatakarzinom empfiehlt, dass bei diesen Patienten Maßnahmen eingeleitet werden sollten, die eine Knochendichteminderung verhindern, berichtete Todenhöfer. Denosumab (Prolia®) senkte bei Männern mit Prostatakarzinom unter Hormonablations-therapie signifikant das Risiko für vertebrale Frakturen. Keine Empfehlung dagegen gibt es für den Einsatz von Antiresorptiva zur Prävention von Komplikationen bei Knochenmetastasen im hormonnaiven Krankheitsstadium

Zusammenfassung

Eine osteoprotektive Therapie kann die Lebensqualität bei Patienten mit soliden Tumoren, die Knochenmetastasen entwickeln, verbessern, indem Schmerzen und Knochenkomplikationen verhindert oder verringert werden. Der RANK-Ligand-Inhibitor Denosumab hat in Studien seine überlegene Wirksamkeit gegenüber Zoledronsäure bewiesen und wird in den aktuellen Leitlinien zur Osteoprotektion empfohlen:

- bei Patienten mit ossär metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom
- bei Patienten mit ossär metastasiertem hormonsensitiven PCa
- zur Osteoporoseprophylaxe bei PCa-Patienten unter langfristigen ADT.

mk ◀

Quelle: Virtueller Fachpresse-Workshop "Knochenschutz in der Onkologie" am 20. Mai 2021. Veranstalter: Amgen GmbH

Denosumab steht in zwei Dosierungen zur Verfügung:

- Xgeva® 120 mg alle 4 Wochen als subkutane Injektion zur Prävention skelettbezogener Komplikationen bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen.

- Prolia® 60 mg alle 6 Monate zur Therapie von Knochenschwund (Osteoporose) im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom und erhöhtem Frakturrisiko.

Neurogene Detrusorüberaktivität

Intravesikales Oxybutynin als Behandlungsoption in der 2line-Therapie

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.

Bei Patienten mit NDO (neurogene Detrusorüberaktivität) hat sich intravesikales Oxybutynin (Vesoxx®) in der Zweitlinien-Therapie bewährt. Darüber berichteten Experten auf einer Presseveranstaltung der Firma Farco. Anwendungsbereiche des intravesikalen Oxybutynins sind: Die Unterdrückung einer Detrusorüberaktivität aufgrund einer Rückenmarksverletzung oder Meningomyelozele (Spina bifida) bei Kindern ab 6 Jahren und bei Erwachsenen, die ihre Blase mittels sauberer intermittierender Katheterisierung entleeren sowie bei Patienten, die mit oralen Anticholinergika nicht adäquat eingestellt sind bzw. diese aufgrund von Nebenwirkungen nicht vertragen. Das intravesikale Oxybutynin ist im Vergleich zu oralen Anticholinergika verträglicher, verursacht weniger Nebenwirkungen und trägt zur besseren Lebensqualität der Patienten bei.

Aktuelle Ansätze für die Therapie der neurogenen Detrusorüberaktivität

Leitlinien empfehlen für die NDO-Therapie in erster Linie orale Anticholinergika. Bekannterweise verursachen diese Wirkstoffe aber oft Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit oder Obstipation und können die Compliance der Patienten beeinflussen. „Mit intravesikalem Oxybutynin steht eine Option für die Zweitlinien-Behandlung der NDO zur Verfügung, wenn Patienten nicht adäquat mit oralen Anticholinergika eingestellt sind oder nicht akzeptable Nebenwirkungen auftreten“, berichtete Dr. Almuth Angermund, Schön Klinik Vogtareuth in ihrem Vortrag.

Früher Wechsel zu 2line-Behandlung mit intravesikalem Oxybutynin

Falls ein Patient mit neurogener Detrusorüberaktivität Antimuskarinika

nicht verträgt oder die Wirkung unzureichend ist, sollten Ärzte davon absehen, die oralen Substanzen mehrfach zu wechseln oder die Dosis zu erhöhen. Eine Dosisescalation erhöht zwar die Wirkung, aber auch die Nebenwirkungen nehmen zu. Frau Dr. Angermund empfiehlt eine schnelle Umstellung auf die intravesikale Behandlung mit Oxybutynin.

Multimodaler Wirkmechanismus

Intravesikales Oxybutynin blockiert die Muskarinrezeptoren der Harnblase, verringert die präsynaptische Ausschüttung von Acetylcholin und wirkt direkt spasmolytisch auf den Detrusormuskel. Zusätzlich wirkt es direkt am Urothel und inhibiert C-afferente Fasern, wodurch eine lokalanästhetische Wirkung entsteht. Die Lösung senkt den Detrusordruck, überführt ein Hochdrucksystem in ein Niederdrucksystem und schützt dadurch die Nieren langfristig.

Weniger Nebenwirkungen

Die direkte Applikation über den Katheter in die Blase ermöglicht die Umgehung des intestinalen First-Pass-Effekts und im Vergleich zur oralen Therapie entstehen weniger Nebenwirkungen. Das macht diese Anwendung patientenfreundlich und trägt zur besseren Lebensqualität der Betroffenen bei, betonte in seinem Vortrag Dr. Sajjad Rahnama'i, Universität Maastricht / Uniklinik Aachen RWTH

Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von intravesikalem Oxybutynin bei NDO wurde in einer randomisierten, prospektiven, aktiv kontrollierten, offenen, multi-zentrischen Studie untersucht. Die Studienteilnehmer erhielten in einem Zeitraum von 28 Tagen entweder dreimal täglich 10 ml 0,1% Oxy-

butyninhydrochlorid intravesikal oder dreimal täglich 5 mg Oxybutyninhydrochlorid oral. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung der maximalen Blasenkapazität zwischen dem Beginn der Studie und nach 4 Wochen, bewertet mittels urodynamischer Untersuchungen. Das Ergebnis war statistisch signifikant zugunsten von intravesikalem Oxybutynin: Die maximale Blasenkapazität stieg um 117 ml gegenüber 18 ml bei oraler Applikation ($p=0,0086$).

Komedikation zur Botulinumtoxin-Behandlung

Der Einsatz von oralem Oxybutynin nach der Verabreichung von Botulinumtoxin A bei Patienten mit NDO zeigte, dass der Gebrauch von Anticholinergika während der Botox-Behandlung eine weitere Therapiemöglichkeit der neurogenen Detrusorüberaktivität darstellt. Dr. Rahnama'i berichtete über eine Beobachtungsstudie, in der prospektive Daten von Teilnehmern aus zwei italienischen Zentren ausgewertet wurden. Die Kontrolluntersuchungen zeigten, dass der Gebrauch von Anticholinergika deutlich angestiegen war.

„Mit individueller Dosierung und dem günstigen Nebenwirkungsprofil verfügt intravesikales Oxybutynin über gute Eigenschaften, um die Anwendung von Botulinumtoxin bei NDO bedarfsgerecht zu begleiten. Die Instillation kann dazu beitragen, die Zeiträume zwischen den Botulinumtoxin-Injektionen zu verlängern“, erklärte Dr. Rahnama'i. Durch die Injektion von Botulinumtoxin in die glatte Muskulatur des Detrusors wird im Allgemeinen eine Wirkdauer von 8-9 Monaten erreicht. mk ◀

Quelle: Virtuelles Pressegespräch „Neurogene Detrusorüberaktivität: intravesikales Oxybutynin als Option einer patientenindividuellen 2line-Therapie“ am 10. Juni 2021. Veranstalter: Farco GmbH.

mRCC: Mit Tivozanib weniger Neben- und Wechselwirkungen

Für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (mRCC), für die eine Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI)-Therapie nicht in Frage kommt, empfehlen Leitlinien VEGFR-TKI (Tyrosinkinase-Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor(-Rezeptors) als Monotherapie ab der Erstlinie. Die Auswahl eines geeigneten VEGFR-TKI sollte in Abhängigkeit vom jeweiligen Risikoprofil der Patienten (gemäß IMDC-Score) und auf Basis patientenindividueller Bedürfnisse erfolgen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind zu beachten

Die mRCC-Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnose häufig älter und multimorbid. In der Therapie müssen Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln berücksichtigt werden. Multimorbide Patienten haben u.a. kardiovaskuläre und gastrointestinale Erkrankungen, Diabetes, Nieren- und Leberfunktionsstörungen oder auch Autoimmunerkrankungen und sie

nehmen durchschnittlich etwa fünf Begleitmedikamente ein, erläuterte Prof. Dr. Axel Merseburger (Lübeck). Die zur Therapie des mRCC zugelassenen VEGFR-TKI können wiederum charakteristische arzneimittelinduzierte Klasseneffekte wie etwa kardiovaskuläre oder gastrointestinale Nebenwirkungen, Leber- oder Schilddrüsenfunktionsstörungen sowie Haut-/Schleimhaut- oder Wundheilungsstörungen hervorrufen, informierte Hartmut Reinbold, Fachapotheker für Klinische Pharmazie. Maßgeblich hierfür ist der Effekt, den VEGFR-TKI und/oder die Begleitmedikationen auf Cytochrom-P450(CYP)- oder andere metabolisierende Enzyme erzielen.

Tivozanib▼ (Fotivda®) ist ein VEGFR-TKI der dritten Generation und bietet aufgrund seines Wechselwirkungsprofils und seiner pharmakologischen Eigenschaften Vorteile in der Therapie multimorbider mRCC-Patienten. CYP3A4-Hemmer haben kaum einen Einfluss auf die Serumkonzentration von Tivozanib, sodass eine kombinierte Gabe von

CYP3A4-Inhibitoren mit der Tivozanib-Therapie möglich ist. Die hohe Bindungsselektivität an die VEGFR-Rezeptoren 1-3 verhindert Off-Target-Effekte durch die Interaktion mit anderen zellulären Kinasen und macht die Therapie deutlich verträglicher.

„Comedication Checker“

„Comedication Checker“ ist eine kostenlose App, die hilft, den Überblick über Wechselwirkungen bei der VEGFR-TKI-Therapie beim RCC zu behalten, und unterstützt bei der Therapiewahl. Mit der App oder Wechselwirkungs-Drehscheibe können Ärzte schnell 180 Begleitsubstanzen aus 22 Indikationsbereichen auf ihren Einsatz bei Komedikation prüfen. App und Drehscheibe sind verfügbar unter: www.tivozanib-comedication.com. mk ◀

Quelle: Virtuelle Pressekonferenz „Augen auf bei der TKI-Wahl: Mit Fotivda® der komplexen Herausforderung komorbider NZK-Patienten begegnen“ am 20.04.2021. Veranstalter: EUSA Pharma Germany 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 Machtens
Prof. Dr. med. Matthias Oelke
Prof. Dr. med. Detlef Rohde
Prof. Dr. med. Tim Schneider
PD Dr. med. Markus Schenck
Prof. Dr. med. Frank Sommer
Prof. Dr. med. Herbert Sperling
Prof. Dr. med. Ulrich Wetterauer
PD Dr. med. Jörn H. Witt
Prof. Dr. med. Vahudin Zugor
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Druckauflage: 4 600



Lektorat:

Martin Werner

Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten vom 01.01.2021

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

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

Hinweis

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

ISSN: 2196-4874

Anzeige