

## In dieser Ausgabe:

### Uro-Onkologie

#### Urothelkarzinom

Überlebensvorteile durch zwei Zyklen neoadjuvanter Chemotherapie

Radikale Zystektomie bei über 80-jährigen Patienten

#### Prostatakarzinom

mCRPC: Avelumab kombiniert mit körperstereotaktischer Bestrahlung

#### PCa und langfristige ADT

Klinische Bedeutung verminderter Knochenmineraldichte

#### Metastasiertes De-novo-PCa

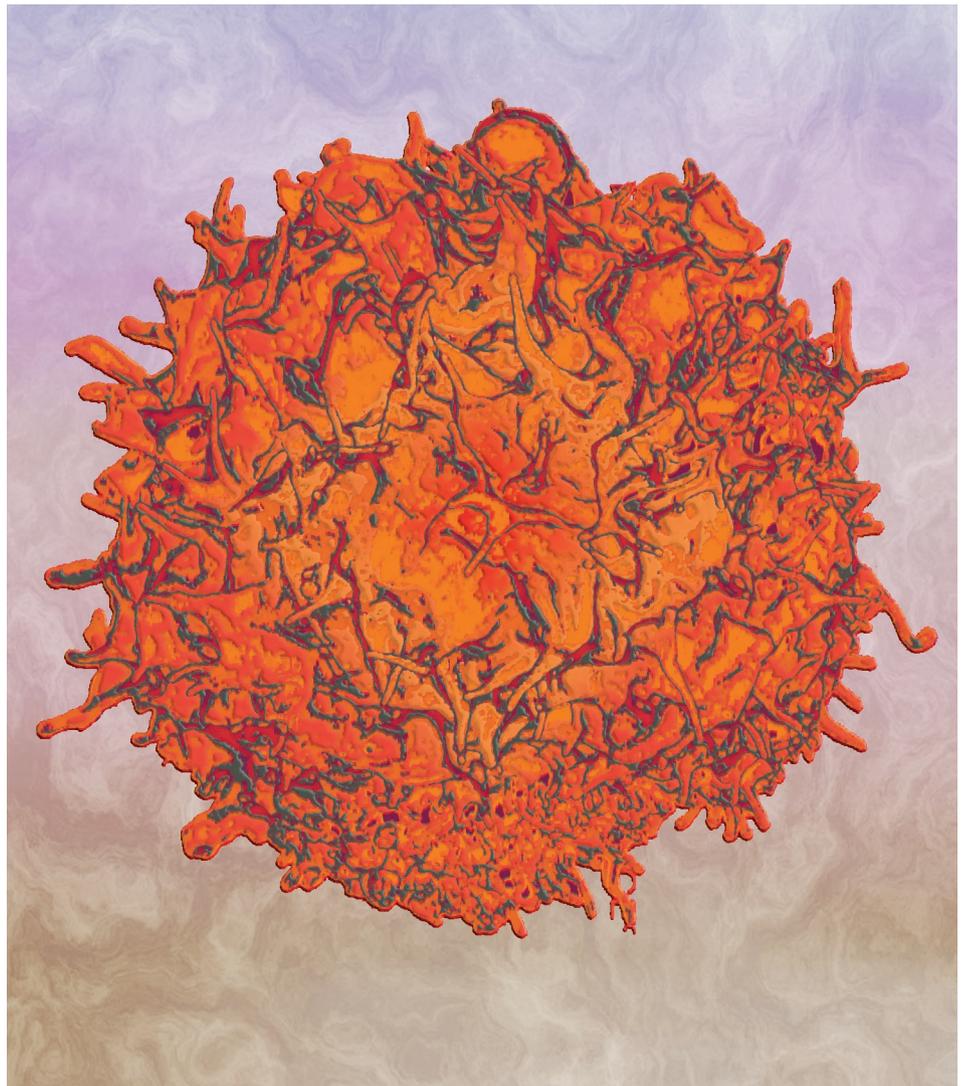
Prognosefaktoren für Patienten mit niedriger und hoher Metastasenlast

### Urologie

Sekundäre Amyloidose der Harnblase - eine seltene Krankheit

### Andrologie

Tendenzen bei der Anwendung einer Testosterontherapie nach Prostatakrebs



# Anzeige

## URO-ONKOLOGIE

- 148-163 **Urothelkarzinom**  
**Hochrisiko-Urothelkarzinom des oberen Harntrakts**  
 Überlebensvorteile durch zwei Zyklen neoadjuvanter Chemotherapie
- Fortgeschrittenes Urothelkarzinom**  
 Enfortumab-Vedotin nach Vorbehandlung mit Platin-basierter Chemotherapie und einem PD1- oder PD-L1-Inhibitor
- Real-Life-Erfahrungen: Von Patienten dokumentierte Therapieerfolge und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Behandlung mit Chemo- oder Immuntherapie
- Radikale Zystektomie ohne Darmbeteiligung bei über 80-jährigen geriatrischen Patienten
- Prostatakarzinom**  
**mCRPC: Avelumab kombiniert mit körperstereotaktischer Bestrahlung**
- Klinische Bedeutung verminderter Knochenmineraldichte nach langfristiger ADT
- Prognosefaktoren für Patienten mit niedriger und hoher Metastasenlast bei metastasiertem De-novo-PCa
- Klinisch lokalisierter Hochrisiko-Prostatakrebs**  
 Baseline-Testosteron bei radikal prostatektomierten Männern mit/ohne neoadjuvanter Chemohormontherapie
- Nierenzellkarzinom**  
 CheckMate 214: Überlebensvorteil unter Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach 5 Jahren Follow-up

## ANDROLOGIE

- 164-166 Prospektive Beobachtungsstudie  
 Langfristige Effekte einer Testosterontherapie auf Herz-Kreislauf-Erkrankung, Hypogonadismus und erektile Dysfunktion
- Tendenzen bei der Anwendung einer Testosterontherapie nach Prostatakrebs
- Samenzellen ohne „Turbo“ früh erkennen
- Altes Erbe vom Vater: Generations-übergreifende Einflüsse auf die Gesundheit der Kinder
- Auch E-Zigaratten bei Kinderwunsch nicht ratsam

## UROLOGIE

- 167-171 Neurogene Detrusorüberaktivität: Blasenfunktion verbessern, Nieren schützen
- Sekundäre Amyloidose der Harnblase – eine seltene Krankheit in der urologischen Praxis
- Dutasterid führt zu Verbesserungen bei Nykturie aber nicht bei Schlafproblemen: Ergebnisse der REDUCE-Studie
- Besorgnisse und Frustration bei Frauen mit wiederkehrenden Harntraktinfektionen

## Kongressberichte / Pharmaforum / Meldungen

- 172-179 Highlights vom ESMO 2021
- Immuntherapie**  
 Verbesserung des Langzeitüberlebens durch immuntherapeutische Eingriffe in frühen Stadien
- Therapiewahl beim nmCRPC
- DGU-Kongress 2021**  
 Verleihung der Ferdinand Eisenberger-Forschungstipendien
- Alexander-von-Lichtenberg-Preis 2021: „Zukunftswerkstatt“ ambulante Urologie
- Impressum**

## Hochrisiko-Urothelkarzinom des oberen Harntrakts Überlebensvorteile durch zwei Zyklen neoadjuvanter Chemotherapie

• Zwei Zyklen einer neoadjuvanten Chemotherapie verbesserten das Überleben von Patienten mit Hochrisiko-Urothelkarzinom des oberen Harntrakts – sogar bei Patienten mit lokalisiertem Tumor.

• In multivariaten Analysen waren lymphovaskuläre Invasion, pathologisches Downstaging und neoadjuvante Chemotherapie mit rezidivfreiem, krebspezifischen und Gesamtüberleben signifikant assoziiert.

Bei der Diagnose eines Urothelkarzinoms im oberen Harntrakt handelt es sich in ~60% der Fälle um einen muskelinvasiven Tumor, der bei ca. 7% der Patienten bereits Metastasen gebildet hat. In der Behandlung des Hochrisiko-Urothelkarzinom des oberen Harntrakts (cN0M0) gilt die radikale Nephroureterektomie unter Mitnahme der Blasenmanschette als Goldstandard. Doch die onkologischen Ergebnisse haben sich trotz signifikanter Fortschritte bei der Diagnose, der Bildgebung und der chirurgischen Behandlung von Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts über Jahrzehnte hinweg nicht verbessert. Hierzu wurde der Einfluss von zwei Zyklen neoadjuvanter Chemotherapie (NAC) bei Patienten retrospektiv analysiert, die sich mit einem Hochrisiko-Urothelkarzinom im oberen Harntrakt (cN0M0) der radikalen Nephroureterektomie unterzogen hatten.

In der Studie wurden Patienten mit Hochrisiko-Urothelkarzinom im oberen Harntrakt (cN0M0) retrospektiv analysiert, die an der Fujita Health University vor der radikalen Nephroureterektomie eine NAC erhalten hatten (n=117). Eine entsprechende Kohorte ebenda initial operierter Patienten diente als Kontrollgruppe (n=67). Verglichen wurden Baseline- und Tumor-Charakteristika sowie die Raten an krebspezifischem, rezidivfreiem und Gesamtüberleben (CSS, RFS bzw. OS).

### Patienten und Tumorcharakteristika

Die meisten Patienten (91,4%) erhielten ein Cisplatin-basiertes Regime. Bei den für Cisplatin nicht in Frage kommenden Patienten wurde auf ein Carboplatin-basiertes Regime ausgewichen. Als hauptsächlich schwere unerwünschte Ereignisse (Grade ≥3) traten Neu-

tropenie (41%), Thrombozytopenie (13%) und Anämie (7%) auf.

In den Baseline-Charakteristika bestand zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied. Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) unterschied sich vor und nach der NAC nicht signifikant. Auch zwischen NAC- und Kontrollgruppe war die GFR präoperativ vergleichbar. Die lymphovaskuläre Invasion in der NAC-Gruppe war signifikant geringer als in der Kontrollgruppe (29% vs. 46%). Fünf Patienten der NAC-Gruppe aber keiner der Kontrollen erreichten pathologisches Komplettansprechen. Der Anteil Patienten mit einem pathologischen Downstaging war in der NAC-Gruppe signifikant größer (48%) als in der Kontrollgruppe (22%).

### Überlebensanalysen

Das mediane Follow-up in der NAC- und in der Kontrollgruppe umfasste 51 bzw. 32 Monate. In der NAC-

Gruppe waren die OS- und die CSS-Rate signifikant höher als in der Kontrollgruppe (Abb.). Gleiches galt für die RFS-Rate (mit NAC 80%, ohne NAC 61%;  $p = 0,001$ ). Bei Patienten mit pathologischem Downstaging war die OS-Rate signifikant höher als bei Patienten ohne pathologisches Downstaging (93% vs. 57%;  $p < 0,001$ ). Die OS-Rate für Patienten ohne lymphovaskuläre Invasion und für Patienten mit lymphovaskulärer Invasion betrug 82% bzw. 53% ( $p < 0,001$ ).

Bei Patienten mit einem cT3-Tumor wirkte sich eine NAC deutlich positiv auf das längerfristige OS aus. Aber selbst bei einem klinisch lokalisierten Tumor ( $\leq cT2$ ) erreichte die NAC einen signifikanten OS-Benefit. Bei T3-Tumoren und lymphovaskulärer Invasion war das RFS beeinträchtigt, während pathologisches Downstaging und NAC das RFS signifikant verbesserten.

Lymphovaskuläre Invasion, pathologisches Downstaging und NAC wurden als unabhängige Prädiktoren des CSS identifiziert. In multivariater Analyse waren weder das NAC-Regime noch die Anzahl Zyklen signifikant mit dem OS assoziiert. Männliches Geschlecht und lymphovaskuläre Invasion nach der NAC wurden als unabhängige Prädiktoren eines ungünstigen OS erwogen. *Red. ◀*

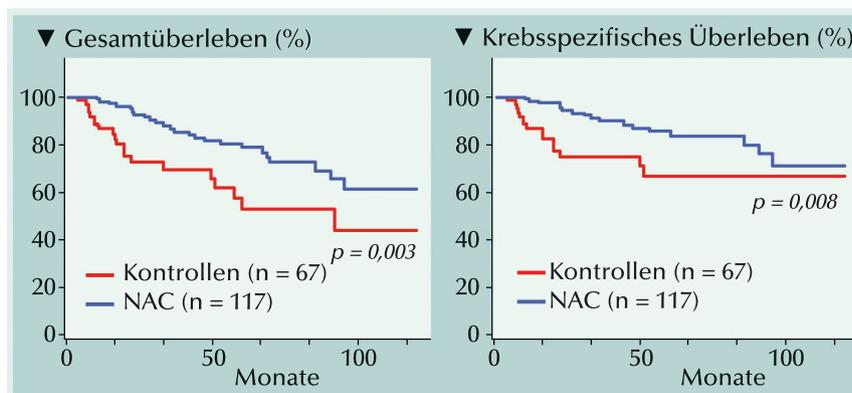


Abb.: Gesamtüberleben (links) und krebspezifisches Überleben (rechts) bei Patienten, die eine neoadjuvante Chemotherapie (NAC) erhalten hatten oder initial ohne NAC operiert worden sind.

Zennami1 K, Sumitomo1 M, Takahara1 K, et al. 2021. Two cycles of neoadjuvant chemotherapy improves survival in patients with high-risk upper tract urothelial carcinoma. *BJU Int* 127:332-339.

## Fortgeschrittenes Urothelkarzinom

### Enfortumab-Vedotin nach Vorbehandlung mit Platin-basierter Chemotherapie und einem PD1- oder PD-L1-Inhibitor

Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom (UC) haben ungünstige Überlebenserwartung nach der Behandlung mit einer Platin-basierter Chemotherapie und einem PD-1/PD-L1-Inhibitor. Mit Enfortumab-Vedotin konnte in Einzelgruppenstudien bei derart vorbehandelten Patienten bereits ein objektives Ansprechen bei mehr als 40% der Patienten mit fortgeschrittenem UC erreicht werden. Ein derartiger klinischer Vorteil von Enfortumab-Vedotin sollte im Vergleich mit üblicher Chemotherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens bestätigt werden.

Für die Open-label-Studie mit Enfortumab-Vedotin (EN-VE) auf der Phase-3-Ebene waren Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC rekrutiert worden, die zuvor eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten hatten und bei denen es während oder nach der Behandlung mit einem PD-1/PD-L1-Inhibitor zur Progression gekommen war. Sie wurden im Verhältnis 1:1 in einen Behandlungsarm mit EN-VE und einen Chemo-Arm randomisiert. Enfortumab-Vedotin wurde in einer Dosis von 1,25 mg pro Kilogramm Körpergewicht an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-Tagezyklus und die Chemotherapie (vom Untersucher gewählt: Docetaxel; Paclitaxel oder Vinflunin) am Tag 1 eines 21-Tagezyklus verabreicht. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Stratifiziert wurde nach ECOG PS, geo-

graphischer Region und Lebermetastasen.

#### Randomisierung und Baseline-Charakteristika

In 19 Ländern wurden an 191 Zentren insgesamt 608 Patienten (77,3% Männer) auf den Erhalt von EN-VE (n=301) oder einer Chemo (n=307; 117 Docetaxel, 112 Paclitaxel, 78 Vinflunin) randomisiert. Die Baseline-Charakteristika waren weitgehend ausgeglichen. Das mediane Alter betrug 68 (30–88) Jahre. Viszeralmetastasen lagen bei 77,7% der Patienten im EN-VE-Arm und bei 81,7% im Chemo-Arm vor. Lebermetastasen lagen in 93/301 bzw. in 95/307 Fällen vor.

#### Gesamtüberleben

Beim Daten-Cutoff waren 301 Todesfälle eingetreten (134 im EN-VE-Arm und 167 im Chemo-Arm). Nach

einem medianen Follow-up von 11,1 Monaten wurde im EN-VE-Arm ein signifikant längeres OS als im Chemo-Arm ermittelt (Abb.). Der Anteil nach 12 Monaten lebender Patienten im EN-VE-Arm war mit 51,5% deutlich größer als mit 39,2% im Chemo-Arm. Einen OS-Benefit für EN-VE ergaben auch die meisten Analysen von Subgruppen.

#### Progressionsfreies Überleben

Im EN-VE-Arm betrug das mediane progressionsfreie Überleben 5,55 Monate und im Chemo-Arm 3,71 Monate. Zugleich bestand ein um 38% geringeres Progressions- oder Todesrisiko (HR, 0,62;  $p < 0,001$ ).

#### Klinisches Ansprechen

Im EN-VE-Arm wurde ein objektives Ansprechen (Komplettansprechen) von 40,6% (4,9%) vs. 17,9% (2,7%) im Chemo-Arm registriert ( $p < 0,001$ ). Eine Krankheitskontrolle war es bei 71,9% bzw. 53,4% ( $p < 0,001$ ). Bei Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen betrug die mediane Dauer des Ansprechens 7,39 Monate im EN-VE-Arm und 8,11 Monate im Chemo-Arm.

#### Sicherheit

Behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse (AEs) waren mit 93,9% in der EN-VE-Gruppe und 91,8% in der Chemo-Gruppe etwa gleich häufig. Das traf auch auf AEs der Grade  $\geq 3$  zu (51,4% bzw. 49,8%).

Red. ◀

Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. 2021. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 384:1125-1135.

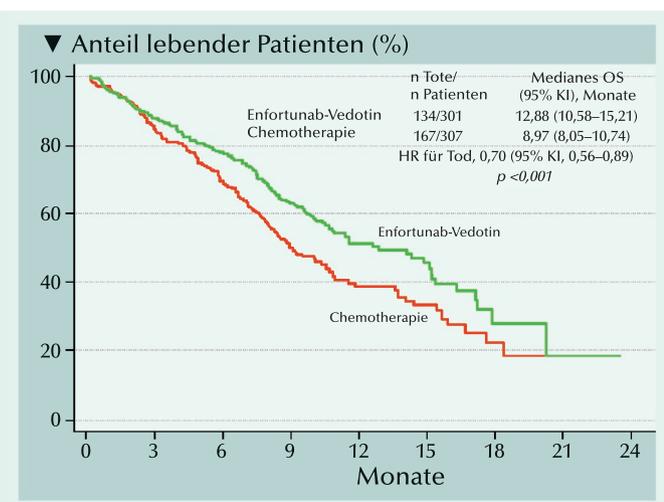


Abb.: Kaplan-Meier-Schätzungen des Gesamtüberlebens (OS) nach Behandlungsarmen. HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall.

## Real-Life-Erfahrungen

# Von Patienten mit Urothelkrebs dokumentierte Therapieerfolge und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Behandlung mit Chemo- oder Immuntherapie

Patienten mit Urothelkrebs haben oft Komorbiditäten, die mit Schwierigkeiten in der Durchführung der onkologischen Behandlung verbunden sind. Über die Lebensqualität (QoL) solcher Patienten ist kaum etwas bekannt. Ziel der aktuellen Studie war es, den von Patienten selbst dokumentierten Therapieerfolg (PRO; patient-reported outcomes) und Daten der QoL von bislang nicht ausreichend erforschten UC-Patienten systematisch zu berichten.

- Trotz begrenzter Patientenzahl weisen die Daten bei Blasenkrebspatienten auf den Bedarf verstärkter Bemühungen hin, zu verbesserten klinischen Therapieerfolgen zu gelangen.

- Auf der Grundlage einer regelmäßigen Symptom Berichterstattung mit PROs ließen sich wohl bessere unterstützende Behandlungsmaßnahmen mit nachfolgend gezielten klinischen Interventionen als Methode etablieren, um für Patienten die Ergebnisse übergreifend bezüglich Hospitalisierung, Therapieadhärenz und QoL zu verbessern.

Eignungskriterien waren ein Alter  $\geq 18$  Jahre und der Beginn einer Chemotherapie in der neoadjuvanten Situation oder einer Chemo- bzw. Immuntherapie als Standardtherapie bei metastasiertem UC.

Die Teilnehmer wurden gebeten die vier nachfolgend aufgeführten Fragebögen am Tag des Behandlungsbegins und einmal wöchentlich im Verlauf der Behandlung auszufüllen: (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) EORTC QLQ-C30 und QLQ-BLM30, die (Hospital Anxiety and Depression Scale) HADS sowie ausgewählte (Patient-reported outcomes Terminology Criteria for Adverse Events) PRO-CTCAE<sup>TM</sup>-Fragen.

### Studienpopulation

Insgesamt 79 Patienten füllten jeweils vier Fragebogen aus. Sie wurden in 26 Fällen aufgrund eines lokalen Tumors neoadjuvant behandelt, während bei 53 Patienten ein metastasiertes UC vorlag. Aufgrund Progression, Nephrotoxizität, Tod oder nicht tolerierbarer Symptome unter der Behandlung absolvierten insgesamt 54% aller Patienten die vorgesehene Behandlung nicht zu Ende.

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die mittlere globale QoL betrug zu Baseline  $61 \pm 24$  Punkte. Sie unterschied sich bei Patienten mit neoadjuvanter Therapie ( $73 \pm 19$ ) und metastatischen Patienten ( $54 \pm 24$ ). Nach drei Behandlungszyklen erreichte die globale QoL für den metastatischen Patienten einen mittleren Score von

$69 \pm 21$  vs.  $72 \pm 23$  für die Patienten mit neoadjuvanter Therapie nach vier Behandlungszyklen.

Eine Analyse der mittleren QoL wurde bei den metastatischen Teilnehmern nach drei Behandlungszyklen durchgeführt. Da hatten 24 Patienten die Behandlung und die Bearbeitung der Fragebögen nach drei Zyklen bereits beendet. Es ließen sich zwischen den beiden Behandlungsmethoden keine statistisch signifikanten Unterschiede bei der globalen QoL zu Baseline oder nach drei Behandlungszyklen feststellen.

Patienten mit Immuntherapie erfuhren nach drei Behandlungszyklen eine statistisch signifikante Zunahme der QoL. Dennoch wurde die Zunahme nicht als klinisch bedeutsam gewertet (1,6 Punkte;  $p=0,02$ ). Bei Respondern mit fortgesetzter Behandlung nach drei Zyklen, wurde für beide Gruppen eine signifikante aber klinisch nicht bedeutsame Anhebung der QoL registriert (chemo 0,9; immun 1,2; beides  $p < 0,001$ ).

Für Patienten, die während der Behandlung mit Hospitalisierung konfrontiert waren, blieb die mittlere globale QoL gegenüber jenen ohne Hospitalisierung über die Behandlung erniedrigt ( $60 \pm 21$  vs.  $70 \pm 20$ ). In 23 Fällen kam es im Behandlungsverlauf zu einem Abfall der globalen QoL um  $>10$  Punkte.

Blasensymptome besserten sich bei den Patienten mit neoadjuvanter Therapie unter der Behandlung merklich. Andererseits nahm bei ihnen die Fatigue geringfügig zu. Bei den metastatischen Patienten kam es zu einer nennenswerten Schmerzminderung.

### PRO-CTCAE-Symptome

Zu Baseline erfuhren 44/71 Patienten (62%) ein PRO-CTCAE-Symptom Grad  $\geq 2$ . Nach drei Behandlungszyklen hatten 19 der übrig gebliebenen 38 Patienten (50%) ein PRO-CTCAE-Symptom Grad  $\geq 2$  erlitten. Insgesamt sieben Patienten berichteten von keinem Symptom Grad  $\geq 2$ . Die zehn häufigsten Symptome vom Grad  $\geq 2$  waren: hohe Miktionshäufigkeit, Fatigue, Schmerzen, Mundtrockenheit, Schwellung der Arme oder Beine, Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Kurzatmigkeit und Übelkeit.

Die Symptomlast bei den Patienten mit Immuntherapie nahm während der ersten drei Behandlungszyklen ab, während sie bei den Patienten mit Chemotherapie eher stabil blieb.

### Angststörung und Depression

Die HADS Scores für Angststörung und Depression wiesen anfangs auf eine weite Verbreitung in dieser Patientenpopulation hin. Siebzehn Patienten (21%) gaben einen Score für Depression von  $>11$  an, der auf das Vorliegen einer klinischen Depression hinwies. Allerdings blieben nur 11 dieser Patienten für mehr als einen Behandlungszyklus auf dieser Höhe. Auf der Angstskaala lagen auch 15 Patienten  $>11$ . Zwei von ihnen blieben auch noch nach mehr als einem Chemotherapie-Zyklus bei  $>11$ . *Red. ◀*

Taarnhøj GA, Lindberg H, Johansen C, Pappot H, 2021. Patient-reported outcomes, health-related quality of life, and clinical outcomes for urothelial cancer patients receiving chemo- or immunotherapy: A real-life experience. *J Clin Med* 10,1852.

Anzeige

## Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs

### Avelumab kombiniert mit körperstereotaktischer Bestrahlung

- Avelumab in Kombination mit körperstereotaktischer Bestrahlung erreichte bei nahezu der Hälfte Patienten mit behandlungsresistentem mCRPC eine dauerhafte Krankheitskontrolle.

- Bei etwa einem Drittel der Patienten zeigte sich ein objektives Ansprechen sowohl bei bestrahlten als auch nicht bestrahlten Metastasen.

- Das Toxizitätsprofil der Kombination war vertretbar – unerwünschte Ereignisse hatten nur 10% abgesetzte Behandlungen zur Folge.

Monotherapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren haben bei metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC) nur unbefriedigende Ergebnisse geliefert. Anhand präklinischer Modelle konnten indes Synergieeffekte zwischen hoch dosierter Strahlentherapie und PD1-Blockade nachgewiesen werden. Diesbezüglich sollten Effektivität und Sicherheit des PD-L1-Inhibitors Avelumab zusammen mit körperstereotaktischer Bestrahlung (SABR) beim mCRPC bewertet werden.

In die prospektive Phase-2-Studie wurden 31 Männer mit progressivem mCRPC aufgenommen, die zumindest eine Androgenrezeptor-gerichtete Therapie hinter sich hatten. Die Patienten wurden zweiwöchentlich für 24 Wochen (12 Zyklen) mit Avelumab 10 mg/kg intravenös behandelt. Die SABR von ein oder zwei Metastaseorten erfolgte als einzelne Fraktion (20 Gy) innerhalb von fünf Tagen vor der ersten und zweiten Avelumab-Gabe.

Primärer Endpunkt war die Krankheitskontrollrate (KKR) mit bestätigtem komplettem oder partiellem Ansprechen (CR bzw. PR) jedweder Dauer, oder stabiler Krankheit (SD)/nicht-komplettem Ansprechen/nicht fortschreitender Erkrankung für  $\geq 6$  Monate (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3-modifizierte RECIST 1.1). Sekundäre Endpunkte waren die objektive Ansprechrates (ORR), das radiographische progressionsfreie

Überleben (rPFS), das Gesamtüberleben (OS) und die Sicherheit.

#### Patientenkohorte und verabreichte Behandlungen

Die Teilnehmer waren massiv vorbehandelt (71% mit 2 Linien einer systemischen Therapie), hatten eine hohe Metastasenlast und wiesen Merkmalen eines Hochrisiko-Tumors auf. Das mediane Follow-up für nicht verstorbene Patienten betrug 18,0 Monate; 16 Patienten hatten eine radiographische Progression erfahren und 17 Patienten waren bis zum letzten Follow-up gestorben.

Insgesamt 70 Metastasenorte wurden bestrahlt. Am häufigsten waren es Knochen- (n=57) und Weichteilmetastasen (n=13). Einundzwanzig Patienten erhielten ausschließlich eine SABR der Knochenmetastasen. Bei den übrigen neun Patienten erfolgte eine Bestrahlung von Weichteilmetastasen. Die mediane verabreichte Behandlung mit Avelumab erreichte neun Zyklen, mit einer medianen Behandlungsdauer von 4,3 Monaten.

#### Antitumoraktivität

Die KKR betrug 48%, ohne dass sich die Krankheitskontrolle nach Metastasenort, dem Ort der SABR oder der Anzahl bestrahlter Metastasen unterschied. Unter den Patienten mit RECIST-messbarer Krankheit waren fünf PR ( $\triangleq$  ORR von 31%). Wie die KKR unterschied sich auch die ORR weder nach dem Ort der SABR noch nach der Anzahl bestrahlter Metastasen.

Die mediane Zeit bis zur PSA-Progression betrug 3,6 Monate. Bestätigte PSA-Ansprechen wurden bei sieben der 31 Patienten festgestellt. Vier von fünf Patienten mit einem bestätigtem radiographischen PR hatten zugleich ein tiefgreifendes PSA-Ansprechen von  $>90\%$ . Von den fünf Patienten mit einem radiographischen Ansprechen wurde einer beim Daten-Cutoff weiterbehandelt, bei zweien kam es nachfolgend zur Progression, einer absolvierte die Behandlung gemäß Protokoll und einer beendete Avelumab aufgrund von Toxizität. Bei den fünf Patienten, die behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TRAE) der Grade 3–4 erlitten hatten, waren PR und SD je zweimal sowie einmal PD das beste Ansprechen. Das mediane rPFS betrug 8,4 Monate (Abb.). Das mediane OS betrug 14,1 Monate, mit 6- und 12-monatigen Überlebensraten von 87% bzw. 61% (Abb.). Das rPFS und das OS unterschieden sich nicht nach Metastasenort, Ort der SABR oder der Anzahl bestrahlter Metastasen.

#### Sicherheit

Mit TRAE jeden Grades waren 28 Patienten konfrontiert. Darunter waren 5 Ereignisse der Grade 3–4. Sie führten in 3 Fällen zur Anwendung einer hoch dosierten Kortikosteroidtherapie und dauerhafter Unterbrechung der Studienbehandlung. Am häufigsten traten infusionsbedingte Reaktionen auf (Grad 1: n = 2, Grad 2: n = 10). Red. ◀

Kwan EM, Spain L, Anton A, et al. 2021. Avelumab combined with stereotactic ablative body radiotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: The phase 2 ICE-PAC clinical trial. Eur Urol doi: 10.1016/j.euro.2021.08.011.

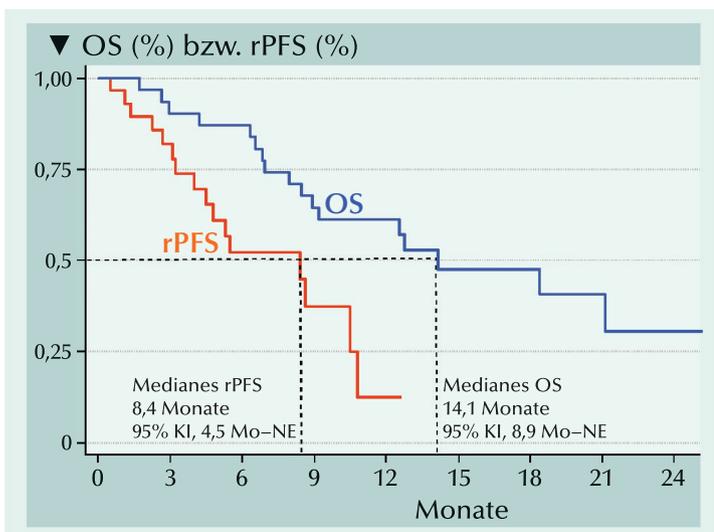


Abb.: Kaplan-Meier-Schätzungen des radiographischen progressionsfreien Überlebens (rPFS) und des Gesamtüberlebens (OS).

Anzeige

## Lokalisierter Prostatakrebs

### Klinische Bedeutung verminderter Knochenmineraldichte nach langfristiger Androgendeprivationstherapie

Bei Männern mit Prostatakrebs (PCa) steht eine langfristige Androgendeprivationstherapie (ADT) mit verminderter Knochenmineraldichte (KMD) in Verbindung. Dennoch deutet einiges darauf hin, dass trotz des Verlusts an KMD kein Einfluss auf das Frakturrisiko besteht. In einer aktuellen Studie sollten Veränderungen der KMD bei Männern mit Hochrisiko (HR)-PCa unter langfristiger ADT plus Calcium und Vitamin D-Supplementierung quantifiziert werden.

• Trotz leichter Abnahme der Knochenmineraldichte unter langfristiger ADT, führten die Veränderungen zu keiner klinisch bedenklichen Kategorie.

• Daraus folgt, dass alleine die Supplementierung mit Calcium- und Vitamin D für die meisten Patienten mit lokalisiertem Prostatakrebs unter langfristiger ADT ausreichend ist.

In der Phase-III-Studie Prostate Cancer Study 5 (PCS-V) zum Vergleich konventioneller und hypofraktionierter Bestrahlung bei Patienten mit lokalisiertem HR-PCa wurden KMD-Analysen vorgenommen. Die Patienten erhielten 28 Monate einen LHRH-Agonisten plus Calcium und Vitamin D-Supplementierung. Die Flächendichten und T-Scores von Lendenwirbelsäule, Femurhals und gesamtem Femur (LW-FH-gF) wurden zu Baseline und nach 30 Monaten Follow-up erfasst.

Insgesamt 329 Patienten mit jeweils einem DEXA-Scan vor und nach der ADT wurden in die Studie aufgenommen. Im Mittel waren die Patienten 71 (50–87) Jahre alt.

Der mittlere absolute Flächendichteunterschied für LW-FH-gF vor und nach der ADT betrug 0,03, 0,03 bzw. 0,04 g/cm<sup>2</sup> – entsprechend

2,65%, 2,76% bzw. 4,27% (jeweils  $p < 0,001$ ). Die mittleren absoluten Unterschiede des T-Scores prä-ADT und post-ADT für LW-FH-gF waren 0,26, 0,19 bzw. 0,27.

Ein Übergang von normaler KMD zu osteoporotischer KMD trat nicht auf. Die aufgetretenen Veränderungen waren in der Mehrheit klinisch nicht bedeutsam, da die KMD zu 79% im Normalbereich blieb. Ein Fortschreiten von normaler zu osteopenischer und von osteopenischer zu osteoporotischer KMD wurde bei 14% bzw. 6% der Patienten ermittelt.

T-Score-Veränderungen wurden für die LW gesondert berechnet. Bei dieser Analyse ergab sich ebenfalls keine Veränderung von normaler zu osteoporotischer KMD. Die meisten Patienten (81%) blieben im Bereich einer normalen KMD. Ein Wechsel innerhalb der LW von normal

zu Osteopenie und Osteopenie zu Osteoporose trat bei 10% bzw. 3% der Patienten auf.

Da KMD-Messungen des proximalen Femurs als bester Indikator des Frakturrisikos gelten, wurde die aktuelle Analyse auch für gF vorgenommen. Nach der ADT wurde dabei kein Übergang von normaler KMD zu Osteoporose registriert. Bei 83% der Patienten blieb die KMD im Normalbereich. Ein Wechsel von normal zu osteopenisch und osteopenisch zu osteoporotisch trat in 11% bzw. 5% der Fälle ein.

Nur zwei Patienten erlitten eine Fraktur. In beiden Fällen handelte es sich um eine traumatische Fraktur. *Red. ◀*

Khrguian J, Tsui JMG, Vaughan R, et al. 2021. The clinical significance of bone mineral density changes following long-term androgen deprivation therapy in localized prostate cancer patients. *J Urol* 205:1648-1654.

### Prognosefaktoren für Patienten mit niedriger und hoher Metastasenlast bei metastasiertem De-novo-Prostatakrebs

Bei metastasiertem hormonsensitivem Prostatakrebs (mHSPC) ist die Metastasenlast ein entscheidender Faktor für die Therapieentscheidung. Bei Männern mit mHSPC und hoher oder niedriger Metastasenlast, die mit Androgendeprivationstherapie (ADT) in der Erstlinie behandelt wurden, sollten Prognosefaktoren identifiziert werden.

• Für Patienten mit hormonsensitivem Prostatakrebs (HSPC) wurden differenzierende Prognosefaktoren bei niedriger- und hoher Metastasenlast identifiziert.

In der Studie wurden 2.450 Männer mit metastasiertem De-novo-Prostatakrebs analysiert, die zwischen 2008 und 2017 an 30 japanischen Institutionen mit ADT in der Erstlinie behandelt worden waren. Es sollte der prognostische Wert verschiedener klinisch-pathologischer Parameter für progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) untersucht werden. Die Ana-

lysekohorte wurde gemäß niedriger und hoher Metastasenlast in eine Niedriglast- und eine Hochlast-Gruppe stratifiziert (841 [34,3%] bzw. 1.609 [65,7%] Männer).

Beim Vergleich der Patientencharakteristika waren der Schmerzlevel, der PSA-Wert, der Anteil positiver Stanzungen, die bioptische Gleason-Grad-Gruppe (bGGG), das T-, N- und M-Stadium sowie der „extent of disease“ (EOD)-Score

in der Hochlast-Gruppe alle weniger günstig ausgeprägt als in der Niedriglast-Gruppe. Die meisten Patienten (86,7%) wurden mit kombinierter Androgenblockade behandelt. Eine Minderheit (n=342; 14,0%) erhielt eine lokale Bestrahlung. Unter den Patienten mit Lungen- oder Lebermetastasen (n=268 bzw. 33), hatten 198 (73,9%) bzw. 27 (81,8%) auch Knochenmetastasen.

In der Niedriglast-Gruppe kam es während des Follow-up bei 424 (50,4%) Patienten zum Progress und 231 (27,5%) Männer waren gestorben (Gesamtsterblichkeit). In der Hochlastgruppe waren es 1.109 (68,9%) bzw. 661 (41,1%) Patienten. In der Niedrig- und Hochlastgruppe waren das mediane PFS 44,5 bzw. 16,1 Monate und das mediane OS 103,2 bzw. 62,7 Monate.

Das PFS stand in der Niedriglast-Gruppe signifikant mit dem Alter, dem PSA-Wert, dem Anteil positiver Stenzen, dem bGGG sowie dem T- und N-Stadium im Zusammenhang. In der Hochlast-Gruppe waren es Schmerzen, der PSA-Wert, der bGGG, das T- und N-Stadium sowie die Therapiemodalität. Bei den Patienten mit niedriger Metastasenlast war M1a mit einem ungünsti-

geren PFS als M1b assoziiert (HR, 1,39;  $p=0,0037$ ). Im Gesamtkollektiv war es umgekehrt (HR, 0,77). In der Hochlastgruppe war M1c (Lungenmetastasen) mit einem besseren PFS assoziiert als M1b (HR, 0,65;  $p<0,0001$ ). Ein hoher EOD-Score und Lebermetastasen waren sowohl in der Hochlastgruppe als auch im Gesamtkollektiv ungünstige Prognosefaktoren für das PFS.

Das OS war in der Niedriglastgruppe mit Schmerzen, dem Anteil positiver Stenzen, der bGGG, sowie dem T- und N-Stadium assoziiert. In der Hochlastgruppe waren es das Alter, die bGGG und das T-Stadium. Das OS war zwischen der M1a- und der M1b-Subgruppe mit niedriger Metastasenlast vergleichbar. Dagegen hatte die M1a-Subgruppe im Gesamtkollektiv ein vorteil-

hafteres OS als die M1b-Subgruppe (HR, 0,73). Wie beim PFS, war auch das OS in der Hochlastgruppe für Patienten mit Lungenmetastasen günstiger als mit M1b (HR, 0,66;  $p=0,0004$ ). Ein hoher EOD-Score und Lebermetastasen waren sowohl in der Hochlastgruppe als auch im Gesamtkollektiv ungünstige Prognosefaktoren für das OS.

Kaplan-Meier-Schätzungen bestätigten den differentiellen prognostischen Wert des Anteils positiver Stenzen, des bGGG, des T- und N-Stadiums sowie der Metastaseorte in beiden Metastasenlastgruppen.

Red. ◀

Shiota M, Terada N, Saito T, et al. 2021. Differential prognostic factors in low- and high-burden de novo metastatic hormone-sensitive prostate cancer patients. *Cancer Sci* 112:1524-1533.

• Die Ergebnisse können unter anderem dazu beitragen, Patienten mit metastasiertem HSPC zu genaueren Prognosen zu verhelfen, neue Therapiestrategien für Patienten mit unterschiedlicher Metastasenlast zu finden und Patienten zu erkennen, die von mehr oder weniger intensiven Therapien profitieren würden.

## Klinisch lokalisierter Hochrisiko-Prostatakrebs

### Baseline-Testosteron bei radikal prostatektomierten Männern mit/ohne neoadjuvanter Chemohormontherapie

Bei Männern mit erniedrigtem Serumtestosteron zum Zeitpunkt einer Prostatakrebsdiagnose wird oft von einem aggressiveren Tumor ausgegangen. Auf Basis der Behandlungsergebnisse bei Männern mit klinisch lokalisiertem Hochrisiko-Prostatakrebs (kl\_HR-PCa) sollte geklärt werden, ob sich anhand des Baseline-Serumtestosterons (BST) ein erhöhtes Progressionsrisiko nach der Behandlung erkennen lässt.

In der Studie waren Männer mit kl\_HR-PCa ohne Androgendeprivation vor der Aufnahme in die Studie und verfügbarem BST zu radikaler Prostatektomie (RP) alleine (OP-Arm) oder neoadjuvanter Chemohormontherapie und RP (neoadjuvanter Arm) randomisiert worden. Der Testosteronspiegel wurde als eine kontinuierliche Variable, als Quartil und als dichotome Variable (Männer mit einem Testosteronspiegel über/unter 150 ng/dl) behandelt. Bewertet wurden das Gesamtüberleben (OS) und die Ereignisfreiheit von biochemischem Rezidiv, Sekundärbehandlung, Metastasierung und Tod.

Männer mit kl\_HR-PCa wurden von Dezember 2006 bis Oktober 2015 rekrutiert. Sie waren im Mittel 62 Jah-

re alt. In der Analysekohorte waren 332 Männer mit RP alleine und 324 Männer mit neoadjuvanter Chemohormontherapie und RP behandelt worden. Die BST-Spiegel reichten von 3 ng/dl bis 1.500 ng/dl. Für die Patienten, die beim Analysezeitpunkt am Leben waren, betrug die mediane Followup-Dauer 7 Jahre. Nach einer Assoziation des BST mit dem OS und den ereignisfreien Überlebensergebnissen wurde anhand dreier Verfahren gefahndet.

Als erstes wurde BST als eine kontinuierliche Variable behandelt. Hiermit ließ sich in beiden Studienarmen keine Assoziation zwischen BST und Ergebnissen nachweisen. Für die Behandlungsarme reichten die p-Werte von Zeit-bis-zum-Ereignis-Kombinationen von 0,3 bis 0,8.

Zweitens wurden die BST-Spiegel in Quartile eingeteilt. Weder die Ereignisfreiheit noch das OS waren mit dem BST korreliert.

Zuletzt wurde BST als dichotome Variable behandelt. Da nur 24 Männer ein BST <150 ng/dl (10 im OP- und 14 im neoadjuvanter-Arm) hatten, verminderte das die Chance einen Unterschied zwischen den Gruppen erkennen zu können. In der Tat ergab sich in beiden Behandlungsarmen kein Unterschied zwischen beiden BST-Gruppen bezüglich ereignisfreiem und Gesamtüberleben.

Red. ◀

Eastham JA, Heller G, Hillman DW, et al. 2021. Baseline Testosterone Levels in Men with Clinically Localized High-Risk Prostate Cancer Treated with Radical Prostatectomy with or without Neoadjuvant Chemohormonal Therapy (Alliance). *J Urol* 206:319-324.

• Es konnte keine Assoziation zwischen dem Baseline-Serumtestosteron und den Ergebnissen nach radikaler Prostatektomie bei Männern mit klinisch lokalisiertem Prostatakrebs nachgewiesen werden.

• Auf Basis des Baseline-Serumtestosterons ließ sich auch keine Untergruppe von Männern identifizieren, die eher von einer neoadjuvanter Chemohormontherapie vor radikaler Prostatektomie profitieren könnte.

## Radikale roboterassistierte Zystektomie ohne Darmbeteiligung bei über 80-jährigen geriatrischen Patienten

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

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



David Kajaia  
Oberarzt  
Klinik für Urologie,  
Kinderurologie und  
roboterassistierte  
minimalinvasive  
Urologie, Bamberg

### Einleitung

Das Harnblasenkarzinom ist nach dem Prostatakarzinom das zweithäufigste Malignom des Urogenitaltraktes. Bedingt durch den demographischen Wandel unserer Gesellschaft und die steigende Lebenserwartung sehen wir in unserer Praxis zunehmend Patienten im hohen Alter mit Tumoren der Harnblase. Ein weiterer Anstieg der Inzidenz der Harnblasenkarzinome bei geriatrischen Patienten ist zu erwarten. Denn die Wahrscheinlichkeit an Blasenkrebs zu erkranken, steigt mit dem Alter an [1].

Die operative Therapie des fortgeschrittenen Harnblasenkarzinoms ist mit einer hohen Morbidität vergesellschaftet. Die Risiken nehmen selbstverständlich mit zunehmendem Lebensalter und Multimorbidität zu.

Der geriatrische Patient ist definiert durch: Geriatrie-typische Mul-

timorbidität und hohes Lebensalter (überwiegend 70 Jahre oder älter). Dabei kommt die typische Multimorbidität deutlich mehr zum Tragen als das kalendarische Alter allein [2].

Von der Entwicklung der minimalinvasiven operativen Techniken in Verbindung mit einer schnelleren postoperativen Rekonvaleszenz und geringerem intraoperativen Trauma können auch geriatrische Patienten profitieren.

Seit Oktober 2018 führen wir in unserer Klinik roboterassistierte Operationen durch. In dieser Zeit wurde auch eine kleine Gruppe von über 80-jährigen Patienten einer roboterassistierten radikalen Zystektomie unterzogen. Die in diesem Beitrag dargestellten intra- und postoperativen Ergebnisse dieser Patienten zeigen die Machbarkeit der roboterassistierten Eingriffe in dieser anspruchsvollen Risikogruppe.

### Untersuchungsmethoden

In dieser Fallserie haben wir die operativen Ergebnisse unserer geriatrischen über 80-jährigen Patienten mit Urothelkarzinom der Harnblase, die radikal roboterassistiert zystektomiert wurden, untersucht. In zwei Fällen lag ein simultanes Urothelkarzinom des oberen Harntrakts vor. Diese beiden Operationen wurden in gleicher Sitzung kombiniert mit einer Nephroureterektomie einschließlich Entfernung der Blasenmanschette. Auch dieser Teil der Operation erfolgte roboterassistiert. Alle Patienten dieser Serie erhielten als Harnableitung eine Ureterokutaneostomie.

Die Indikation zur Operation wurde leitliniengerecht gestellt [3,4] und die Diagnose durch eine transurethrale Harnblasentumorresektion (TUR-B) bei allen Patienten im Vorfeld der Operation gesichert. Zur Umfelddiagnostik erfolgte eine Schnittbildgebung des Abdomens und des Thorax. In einzelnen Fällen wurde eine Skelettszintigraphie oder eine Koloskopie durchgeführt.

Für die aktuelle Fallserie konnten insgesamt vier Patienten ermittelt werden. Zur Einschätzung von Narkose- und Operationsrisiko wurden folgende Parameter herangezogen: Alter, Geschlecht, ASA-Klassifikation (Klassifizierung von Patienten für chirurgische Eingriffe der American Society of Anesthesiologists), Body Mass Index, vorangegangene abdominale Operationen und lokale Tumorausdehnung.

Bei allen Patienten wurden, postoperativ folgende Daten erfasst: intra- und postoperative Transfusionen,

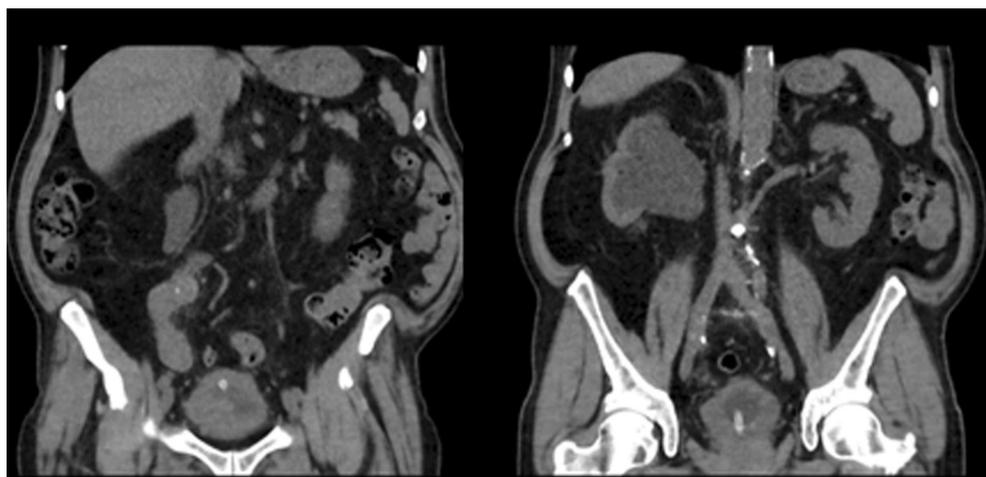


Abb. 1: Computertomographie des Abdomens mit Darstellung eines Uretertumors rechts und hydronephrotischer Niere rechts bei simultan bestehendem Harnblasenkarzinom.

intra- und postoperative Komplikationen (entsprechend Clavien-Dindo-Klassifikation), Operationsdauer (Schnitt-Naht-Zeit und Konsolenzeit), prä- und postoperativer Hämoglobin(Hb)-Verlauf in den ersten 5 postoperativen Tagen, C-reaktives Protein (CRP) in den ersten 5 postoperativen Tagen, stationäre postoperative Aufenthaltsdauer, postoperative Schmerzen (entsprechend der numerischen Rating-Skala (NRS)), und postoperativer Analgetika-Bedarf.

### 1. Fall:

Ein 81-jähriger Patient (ASA II, BMI 27) stellte sich in unserer Klinik mit Makrohämaturie vor. In der sonographischen Untersuchung zeigte sich eine rechtsseitige drittgradige Harnstauung. Noch im Rahmen der Aufnahme wurde ein Spülkatheter eingelegt und eine Harnblasentamponade evakuiert. Aufgrund der Blutungsanämie war die Gabe von Erythrozytenkonzentraten erforderlich. Aufgrund der persistierenden Makrohämaturie erfolgte eine TUR-B zur Blutstillung. In der Harnblase zeigten sich an mehreren Stellen große Tumormassen. Der Blasentumor war transurethral nicht sanierbar. Histologisch zeigte sich ein Urothelkarzinom der Harnblase mindestens T1, G2 (high grade).

Zum Staging wurde eine Computertomographie des Abdomens durchgeführt. Hierbei ergab sich der Verdacht auf ein wandüberschreitendes Urothelkarzinom im mittleren Drittel des rechten Ureters, sowie ein lokal fortgeschrittenes Harnblasenurothelkarzinom mit Lymphknotenmetastasierung (**Abb. 1**). Bildmorphologisch lag ein Tumorstadium cT3, cN2, fraglich cM1 vor.

Im Verlauf kam es zur rezidivierenden Makrohämaturie mit erneuter transfusionspflichtiger Blutungsanämie, sodass die Indikation für eine roboterassistierte Salvage-Zys-

toprostatektomie, sowie simultaner Nephroureterektomie rechts gestellt wurde. Als Harnableitung wurde eine Ureterokutaneostomie links geplant. Die Operation verlief komplikationslos.

Zunächst erfolgte die Zystoprostatektomie in Rückenlage, anschließend wurde eine Nephroureterektomie nach Linksseitenlagerung des Patienten durchgeführt.

Postoperativ wurde der Patient auf die operative Intensivstation übernommen, von dort konnte er bereits am Folgetag auf die urologische Normalstation verlegt werden. Insgesamt zeigte sich ein komplikationsloser postoperativer Verlauf. Am ersten postoperativen Tag erfolgte die Transfusion von einem Erythrozytenkonzentrat. Die Entlassung des Patienten, in einem guten Allgemeinzustand und reizlosen Wundverhältnissen, war am siebten postoperativen Tag nach roboterassistierter Zystoprostatektomie, Nephroureterektomie rechts und Ureterokutaneostomie links möglich.

### 2. Fall:

Ein 91-jähriger Patient (ASA II, BMI 22) mit bekannter arterieller Hypertonie, Vorhofflimmern (Therapie mit Marcumar) und ohne abdominelle Voroperationen stellte sich notfallmäßig in unserer Klinik mit Makrohämaturie sieben Tage nach einer transurethralen Blasentumorresektion (TUR-B) vor. Im Rahmen der zuvor erfolgten TUR-B wurde ein solider Harnblasentumor rechts kranial der Ureterenleiste reseziert. Die histopathologische Untersuchung zeigte ein schlecht differenziertes Urothelkarzinom vom luminalen Typ mit Nachweis eines myoinvasiven Wachstums. Der Patient war nach der TUR-B mit einem transurethralen Harnblasenkatheter aufgrund eines postoperativen Harnverhaltens versorgt. Der einliegende transurethrale Katheter wurde zunächst auf einen Spülkatheter gewechselt.

Anschließend wurde die Harnblase kontinuierlich gespült. Die klinische Situation konnte so zunächst stabilisiert werden.

Im Weiteren erfolgte ein Staging-CT des Thorax und des Abdomens. Hierbei zeigte sich kein Hinweis auf eine Metastasierung. Die Befunde wurden mit dem Patienten und seinen Angehörigen besprochen und im Einvernehmen die Indikation zur Zystektomie, auch unter dem Aspekt der persistierenden Blutung, gestellt. Nach entsprechender Vorbereitung erfolgte schließlich eine roboterassistierte radikale Zystektomie mit beidseitiger Ureterokutaneostomie.

Der Patient konnte bei stabilen Kreislaufverhältnissen aus dem Aufwachraum auf die Normalstation verlegt werden. Insgesamt zeigte sich ein komplikationsloser postoperativer Verlauf. Die Entlassung des Patienten, in einem guten Allgemeinzustand und reizlosen Wundverhältnissen, war am siebten postoperativen Tag nach roboterassistierter Zystoprostatektomie mit beidseitiger Ureterokutaneostomie möglich.

### 3. Fall:

Es handelt sich um einen 87-jährigen Patienten (ASA II, BMI 23). Als Nebendiagnosen waren ein Zustand nach TIA mit passagerer Hemiparese links, Hypercholesterinämie, Asthma bronchiale und arterielle Hypertonie bekannt. Initial wurde der Patient in unserer Klinik mit massiver Makrohämaturie notfallmäßig aufgenommen. Sonographisch wurde der Verdacht auf einen Harnblasentumor geäußert, außerdem zeigte sich eine Harnstauungsnieren rechts.

Unter konservativen Maßnahmen sistiert die Makrohämaturie nicht, sodass eine transurethrale Blutstillung in Narkose notwendig wurde. Dabei zeigte sich eine massive Blutung aus einem auf die Prostata und den Blasenhalshals ausgedehnten



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



Abb. 2: Computertomographie des Abdomens mit Darstellung des Uretertumors rechts mit Verdacht auf eine Psoasinfiltation und eines fortgeschrittenen Harnblasentumors.

Tumor. Zur Blutstillung war eine transurethrale Blasenresektion mit partieller Prostataresektion erforderlich. In der histopathologischen Untersuchung zeigten sich TUR-Resektate mit Anteilen eines schlecht differenzierten, invasiven, teils epitheloiden Urothelkarzinoms (SWI/SNF-mutiert), vom Malignitätsgrad 3 mit Submucosa-Infiltration. In der Computertomographie des Abdomens zeigte sich eine tumorsuspekte Wandverdickung des

Harnblasenbodens. Es bestand der dringende Verdacht auf ein Urothelkarzinom des proximalen Harnleiters mit mutmaßlicher Infiltration des Psoas und des rechtsseitigen Nierenbeckenkelchsystems (Abb. 2).

Die Befunde wurden mit dem Patienten und seinen Angehörigen besprochen. Aufgrund der rezidivierenden Makrohämaturie und der Flankenschmerzen rechts wurde die Indikation für eine palliative roboterassistierte Zystektomie, so-

wie Nephroureterektomie rechts mit Anlage einer Ureterokutaneostomie links gestellt.

Bei der präoperativen Vorstellung zeigten sich zwischenzeitlich neu aufgetretene beidseitige Unterschenkelödeme. Der Patient wurde kardiologisch untersucht und detailliert diagnostiziert. Eine kardiologische stationäre Mitbetreuung über mehrere Tage, bis sich der Patient in einem optimalen Allgemeinzustand für die Operation befand, wurde eingeleitet.

Die Operation verlief komplikationslos. Zunächst erfolgte die Zystoprostatektomie in Rückenlage, anschließend wurde eine Nephroureterektomie nach Linksseitenlagerung des Patienten durchgeführt. Der Patient wurde aus dem Aufwachraum bei stabilen Kreislaufverhältnissen auf die Normalstation verlegt.

In die postoperative Betreuung des Patienten waren die Kollegen der Kardiologie und der Nephrologie engmaschig eingebunden.

Der Patient wurde in einem guten Allgemeinzustand und reizlosen Wundverhältnissen am zehnten postoperativen Tag nach roboterassistierter Zystoprostatektomie, sowie Nephroureterektomie und Ureterokutaneostomie links entlassen.

#### 4. Fall:

Der letzte Fall betrifft einen 81-jährigen Patienten (ASA III, BMI 28). Als Nebendiagnosen waren eine dilatative Kardiomyopathie mit eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion (Ejektionsfraktion 30 %), eine ICD-Implantation 11/2008, eine koronare Herzkrankheit, ein Zustand nach chronischer Tabakrauchinhalation, eine arterielle Hypertonie und eine latente Hyperthyreose bekannt. Zusätzlich wird über mehrere laparoskopische und offen-chirurgischen Leistenhernien-Operationen mit Netzeinlagen beidseits berichtet. →

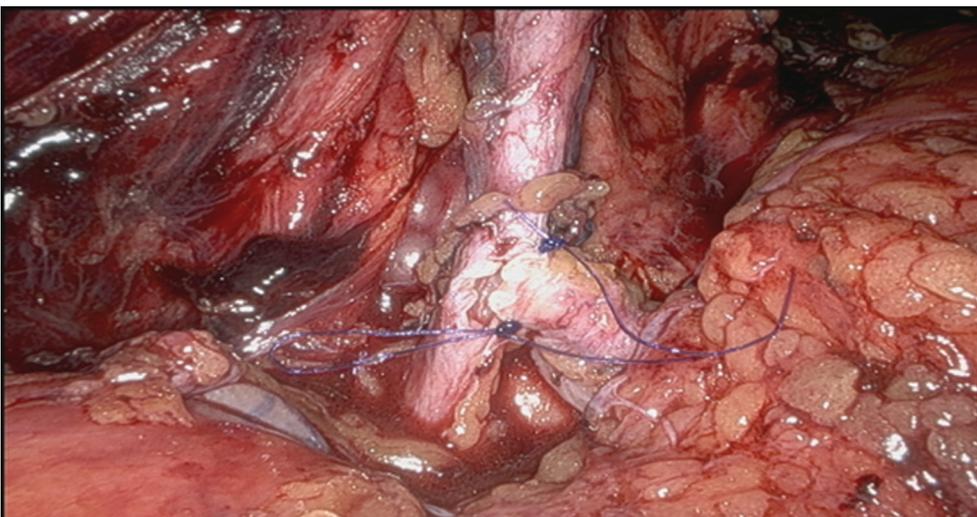


Abb. 3: Intraoperative Aufnahme der Ureteroureterostomie nach Durchzug des rechten Harnleiters durch einen Mesoschlitz.

Anzeige

Der Patient stellte sich in unserer Klinik zur roboterassistierten radikalen Zystoprostektomie bei myoinvasivem neuroendokrinen Karzinom der Harnblase vor.

Die Diagnose wurde im Rahmen einer transurethralen Blasenresektion gesichert. In der Umfelddiagnostik mittels Computertomographie des Thorax und des Abdomens, sowie der durchgeführten Skelettszintigraphie ergab sich kein Hinweis auf eine Metastasierung.

Nach ausführlicher Aufklärung und Operationsvorbereitung erfolgte eine radikale Zystoprostektomie mit transurethraler-Ureterostomie (Abb. 3) sowie der Anlage einer Ureterokutaneostomie links.

Die Operation verlief komplikationslos. Der Patient wurde aus dem Aufwachraum bei stabilen Kreislaufverhältnissen auf die Normalstation verlegt. Insgesamt zeigte sich ein komplikationsloser postoperativer Verlauf. Die Entlassung des Patienten erfolgte in einem gu-

ten Allgemeinzustand und reizlosen Wundverhältnissen am siebten postoperativen Tag.

**Ergebnisse:**

In den drei folgenden Tabellen sind die Ergebnisse der Fallserien zusammengefasst.

**Zusammenfassung**

Die vorgestellte Fallserie zeigt, dass ein Alter über 80 Jahre keine zwingende Kontraindikation für eine Zystektomie darstellt, und dass auch betagte und multimor-

bide Patienten erfolgreich operiert werden können.

Aufgrund der demographischen Entwicklung in Deutschland wird die ökonomische und medizinische Versorgung geriatrischer Patienten deutlich zunehmen.

Operativ ist eine schnelle Operation mit geringer Traumatisierung ohne Darmbeteiligung gut roboterassistiert durchführbar. Auch Eingriffe wie eine Nephrektomie oder Leistenherniotomie lassen sich simultan realisieren. Zukünftig wird die Bedeutung der Robotik in diesem Bereich zunehmen, bietet sie doch, gerade in dieser Gruppe entscheidende Vorteile.

Wir werden die dargestellte Patientengruppe noch erweitern und nachsorgen sowie über die Ergebnisse weiter berichten.

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

**Tabelle 1: Präoperative Parameter**

Fall	Geschlecht	Alter	BMI	ASA-Score	Vor-OPs
1	Männlich	81	27	II	Keine
2	Männlich	91	22	II	Keine
3	Männlich	87	23	II	Keine
4	Männlich	81	28	III	Multiple Leistenhernien-OPs

**Tabelle 2: Postoperative Auswertung**

Fall	Schnitt-Naht-Zeit (min)	Konsolen-Zeit (min)	Clavien-Dindo-Klassifikation	Postop. Hb-Abfall (g/dl)	Postop. CRP (mg/dl)	Transfusion	Stat. post-op. Aufenthaltsdauer (in Tagen)
1	214	172	≠	2,5	10,1	1 EK	7
2	166	110	≠	2,4	7,2	Keine	7
3	308	245	≠	3,2	8,6	Keine	10
4	251	204	≠	3,2	5,9	Keine	7

**Tabelle 3: Histologische Ergebnisse**

Fall	Histologieergebnis (Harnblase)	Nebenbefundliche Histologien
1	Urothelkarzinom pT2a - G2 (high grade), L0, V0, pN0 (0/3)	Urothelkarzinom des rechten Harnleiters/Niere pTa (is) - G2 (high grade) R0  Prostatakarzinom pT3a pN1 (2/5) L1 V1 Pn1, G3 Gl.-Score: 5+5=10
2	Urothelkarzinom pT3 pNx L0 V0 Pn0 G3 R0	Keine
3	Urothelkarzinom pT4a pN1 (2/2) L1 V1 Pn1 G3 R1	Keine
4	Urothelkarzinom pT2 (is) pN0 (0/15) L0 V0 Pn0 G3 R0	Prostatakarzinom pT1a-G2, R0, Gl.-Score: 3+3=6

**Literatur:**

- [1] Jäger D, Zschäbitz S. 2018. Harnblasenkarzinom beim alten und geriatrischen Patienten. In: Ebert M, Härtel N, Wedding U. (eds) Geriatrische Onkologie. Springer Reference Medizin. Springer, Berlin, Heidelberg
- [2] Definition Geriatrischer Patient der Dt. Gesellschaft für Geriatrie, Dt. Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie, Bundesverband Geriatrie 2008, vgl. Bundesverband Geriatrie (Hrsg.) 2016. Weißbuch Geriatrie. Band I: Die Versorgung geriatrischer Patienten – Geriatrischer Patient: S. 13-15
- [3] S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnose, Therapie und Nachsorge des Harnblasenkarzinoms
- [4] Upper Urinary Tract Urothelial Cell Carcinoma European Association of Urology 2020.

Anzeige

## Erstlinie bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom

### Konditionales Überleben mit Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib mit 5 Jahren Follow-up von CheckMate 214

• Nach zumindest 5 Jahren Follow-up weiten sich die Vorteile im Überleben und dem Ansprechen mit NIVO+IPI versus SUN weiter aus.

• Patienten, die 3 Jahre nach dem Zeitpunkt Null noch lebten, progressionsfrei waren und auf die Therapie ansprachen, hatten im NIVO+IPI-Arm eine größere Wahrscheinlichkeit als im SUN-Arm, diesen Zustand bis zum Jahr 5 durchzuhalten.

• Die im ITT-Kollektiv des NIVO+IPI-Arms vom Zeitpunkt Null bis zum Jahr 3 verbesserten konditionalen Daten für OS, PFS und die Schätzung des Ansprechens liefern Patienten und Ärzten bedeutsame quantitative prognostische Aussagen.

In der Studie CheckMate 214 waren bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (NZK) mit Nivolumab plus Ipilimumab (NIVO+IPI) gegenüber Sunitinib (SUN) dauerhafte Vorteile bezüglich Gesamtüberleben (OS), progressionsfreiem Überleben (PFS) und der objektiven Ansprechrate (ORR) im Intention-to-Treat (ITT)-Kollektiv und bei Patienten der intermediären und ungünstigen Risikogruppe (I/U) nachgewiesen worden. Mindestens 5 Jahre Follow-up und aktualisierte Daten zur Effektivität ermöglichten die ersten Analysen des langfristigen konditionalen Überlebens der Patienten.

Von 1.096 Patienten waren 550 (I/U, 425; günstiges Risiko [GR], 125) zu NIVO+IPI und 546 (I/U, 422; GR, 124) zu SUN randomisiert worden. Die Therapie hielt im NIVO+IPI-Arm nach 5 Jahren bei 6% der Patienten vs. 2% im SUN-Arm an. Im NIVO+IPI-Arm erhielten 55% des ITT-Kollektivs eine systemische Folgetherapie vs. 68% im SUN-Arm.

#### Effektivität nach Subgruppen

Das OS blieb mit NIVO+IPI vs. SUN im ITT-Kollektiv und bei den I/U-Patienten weiterhin überlegen (HR, 0,72 bzw. 0,68) – bei GR-Patienten HR, 0,94. Die Wahrscheinlichkeit eines PFS über 5 Jahre betrug 30% mit NIVO+IPI vs. 14% mit SUN (ITT). Sie schien sich mit NIVO+IPI sowohl im ITT-Kollektiv als auch I/U-Patienten nach 3 Jahren oberhalb ~30% einzupendeln.

Die ORR mit NIVO+IPI betrug im ITT-Kollektiv 39% vs. 32% mit SUN (I/U, 42% vs. 27% und GR, 30% vs. 52%).

Komplettansprechen wurde ungeachtet des Risikos von einem höheren Anteil Patienten mit NIVO+IPI als mit SUN erreicht (ITT, 12% vs. 3%; I/U, 11% vs. 2%; GR, 13% vs. 6%).

Die mediane Dauer des Ansprechens war mit NIVO+IPI in allen 3 Populationen bedeutsam länger (ITT, nicht erreicht [NE] vs. 24,8 Monate; I/U, NE vs. 19,7 Monate; GR, 61,5 vs. 33,2 Monate). Ferner hatten mehr Patienten über alle Risikogruppen hinweg mit NIVO+IPI als mit SUN ein andauerndes Ansprechen (ITT, 63% vs. 50%; I/U, 64% vs. 50%; GR, 59% vs. 52%).

#### Konditionales Überleben

Mit NIVO+IPI stieg die Wahrscheinlichkeit, weitere 2 Jahre zu überleben, vom Ausgangspunkt (Randomisierung) zum „Landmark“-Jahr 3 in der ITT-Population (Abb.) von 71% auf 81% und bei den I/U-Patienten von 66% auf 79%; für GR-Patienten blieb sie bei 85%.

Auch die Wahrscheinlichkeit, für weitere 2 Jahre progressionsfrei zu

bleiben, stieg in der ITT-Population von Null bis zum Jahr 3 mit NIVO+IPI von 37% auf 89% an (I/U, von 36% auf 90% und GR, von 38% auf 85%).

Die Wahrscheinlichkeit, für weitere 2 Jahre auf NIVO+IPI anzusprechen, nahm ebenfalls vom Nullzeitpunkt (erstes bestätigtes Ansprechen) zum Jahr 3 zu: In der ITT Kohorte von 66% auf 89%, den I/U-Patienten von 65% auf 90% und den GR-Patienten von 71% auf 85%.

Die konditionalen Anteile der Patienten mit zweijähriger Überlebenswahrscheinlichkeit über drei Jahre hinaus waren mit NIVO+IPI höher als mit SUN (ITT, 81% vs. 72%; I/U, 79% vs. 72%; GR, 85% vs. 72%). Vergleichbares resultierte für die Progressionsfreiheit (ITT, 89% vs. 57%; I/U, 90% vs. 62%; GR, 85% vs. 50%) und die Schätzung des Ansprechens (ITT, 89% vs. 63%; I/U, 90% vs. 88%; GR, 85% vs. 45%).

#### Konditionales Überleben nach Komplettansprechen und klinischen Subgruppen

Schätzungen der Rate des konditionalen OS für die „Landmark“-Jahre 1–3 erreichten bei den Patienten im ITT-Kollektiv, die mit NIVO+IPI ein Komplettansprechen hatten, alle eine Rate >96%. Die Schätzungen waren von der PD-L1-Expression im Tumor unabhängig. Sie stiegen vom Nullzeitpunkt zum Jahr 3 hin an. Red. ◀

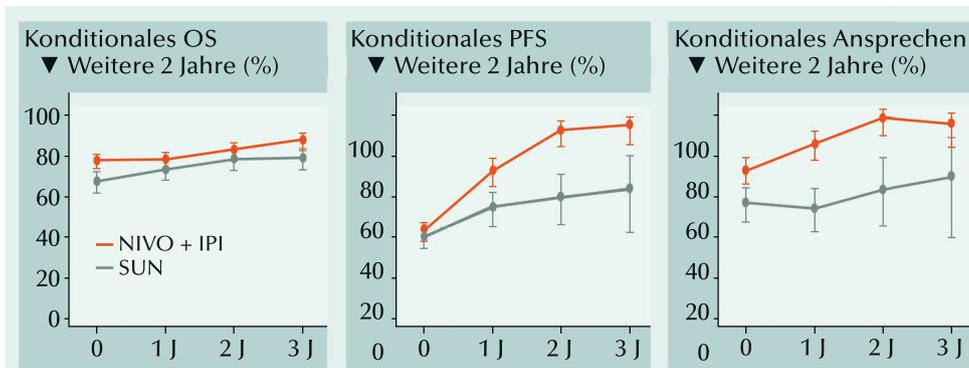


Abb.: Ab einem erreichten Zeitpunkt des Überlebens steigt im ITT-Kollektiv die Wahrscheinlichkeit der Progressionsfreiheit und des Ansprechens (Landmarks) weitere 2 Jahre zu überleben, progressionsfrei zu bleiben oder weiterhin auf NIVO+IPI anzusprechen über 1- bis 3 Jahre (1J–3J) kontinuierlich an.

Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. 2021. Conditional survival and 5-year follow-up in CheckMate 214: first-line nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma. ESMO Virtual Congress 2021, 661P.

Anzeige

## Prospektive Beobachtungsstudie

# Langfristige Effekte einer Testosterontherapie auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Hypogonadismus und erektile Dysfunktion

• Bei hypogonadalen Männern mit bekannter HKE wird die erektile Funktion durch eine TTh über einen längeren Zeitraum verbessert und bewahrt.

• Zugleich kommt es zu nachhaltigen Verbesserungen des Herz-Kreislauf-Risikos.

• Messungen des ED- und Testosteron-Status können beim Mann als ein bedeutsamer Gesundheitsindikator dienen, der auf bevorstehende Herz-Kreislauf-Ereignisse und Mortalität hinweist.

• Eine TTh kann sich bei hypogonadalen Männern mit bereits bestehender HKE als eine effektive Begleittherapie zur Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse erweisen.

Erektile Dysfunktion (ED) steht mit Testosteronmangel im Zusammenhang und gilt als ein Leitsymptom bei funktionellem Hypogonadismus. Nachgewiesen ist auch die Korrelation zwischen ED und Herz-Kreislauf-Erkrankung (HKE). Diesbezüglich kann ED als ein früher Marker einer HKE gelten. Andererseits hat die Beziehung zwischen ED und dem Herz-Kreislauf-Risiko bei Hypogonadismus aufgrund des Mangels langfristiger Daten weiteren Klärungsbedarf, und es stellt sich die Frage, inwieweit die Testosterontherapie (TTh) eine nutzbringende Behandlungsstrategie ist. Aktuell wurden die Effekte einer langfristigen TTh bei hypogonadalen Männern mit ED und anamnestischer HKE untersucht.

**P**atienten (n=77) mit bekannter HKE wie auch der Diagnose eines funktionellen Hypogonadismus und erektiler Dysfunktion (Domänen-Score für erektile Funktion <21 bei den International Index of Erectile Function Fragebogen (IIEF-Fragen 1–5) wurden langfristig mit Testosteron-Undecanoat i.m. behandelt und die Achtjahresdaten analysiert. Die TTh-Effekte wurden anhand anthropometrischer und metabolischer Parameter über einen Zeitraum bis maximal 12 Jahre registriert. Das mittlere Alter der Teilnehmer betrug zu Baseline 60,7±5 Jahre. Die mittlere Dauer des Follow-up belief sich auf 7,3±1,2 Jahre.

### Erektile Funktion bei langfristiger Testosterontherapie

Im Verlauf der Testosterontherapie kletterte der EF-Domänen-Score kontinuierlich von 19,6±6,34 zu Baseline auf 24,5±4,4 nach acht Jahren. Die Verbesserung um 5,4 Punkte

bis zum Ende des Follow-up war hochsignifikant ( $p < 0,0001$ ).

### Anthropometrische Parameter

Das Körpergewicht nahm unter der TTh von Jahr zu Jahr von ausgangs 114,5±13,41 kg auf 90,42±8,77 kg nach acht Jahren kontinuierlich ab ( $p < 0,0001$ ). Die prozentuale Gewichtsveränderung vermehrte sich mit anhaltender Behandlung von 2,6% nach einem Jahr auf letztlich 20,2% nach 8 Jahren.

Der Gewichtsverlust machte sich Schritt für Schritt in einer erheblichen Abnahme des Bauchumfangs von anfangs 111,8±8,2 cm bemerkbar. Die Reduktion erreichte letztendlich ganze 12,5±0,4 cm.

Auch der BMI nahm im Verlauf der gesamten Nachbeobachtungsperiode beträchtlich ab. Die mittlere Reduktion erreichte 8 kg/m<sup>2</sup>.

### Effekte einer langfristigen TTh auf das Herz-Kreislauf-Risiko

**HbA1c:** Die HbA1c-Fraktion reduzierte sich mit Beginn der TTh fortlaufend von 7,6% um durchschnittlich 2% bis zur Beendigung des Follow-up (Abb.). Als Surrogatmarker für Insulinresistenz nahm das Verhältnis der Triglyceride zum HDL von 5,4±2,0 auf 2,5±0,6 ab ( $p < 0,0001$ ).

**Lipidprofil:** Die Triglyceridspiegel hatten bereits nach einem Jahr TTh signifikant abgenommen ( $p < 0,0001$ ) und sanken dann allmählich weiter ab. Von Baseline

7,8±0,9 mmol/l fielen die Triglyceride nach acht Jahren auf 4,8±0,2 mmol/l.

In ähnlicher Weise war das LDL-Cholesterin nach 8 Jahren der TTh von 4,7±0,9 auf 3,0±0,7 mmol/l gesunken.

Das HDL stieg während der Studienperiode von 1,6±0,5 mmol/l auf 2±0,5 mmol/l an ( $p < 0,0001$ ).

Das Nicht-HDL-Cholesterin sank von 6,2±0,8 mmol/l zu Baseline auf 2,8±0,5 nach acht Jahren.

### Systolischer und diastolischer Blutdruck:

Bei den hypogonadalen Patienten mit bestehender HKE resultierte die langfristige TTh in einer deutlichen Absenkung des Blutdrucks. Sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck waren von Jahr zu Jahr kontinuierlich gesunken (von 164±14 auf 133±9 mmHg bzw. von 99±11 auf 77±5 mmHg; beides  $p < 0,0001$ ).

**Pulsamplitude:** Die langfristige TTh wirkte sich auch positiv auf die Pulsamplitude (pulse pressure) aus. Diese Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck hatte sich nach fünf Behandlungsjahren auf einen Normalbereich eingespielt. Es wurde eine Reduktion von 65±6 mmHg zu Baseline auf 57±8 mmHg registriert.

Red. ◀

Alwani M, Yassin A, Talib R, et al. 2021. Cardiovascular disease, hypogonadism and erectile dysfunction: Early detection; prevention and the positive effects of long-term testosterone treatment: Prospective observational, real-life data. Vasc Health Risk Manag 17:497-508.

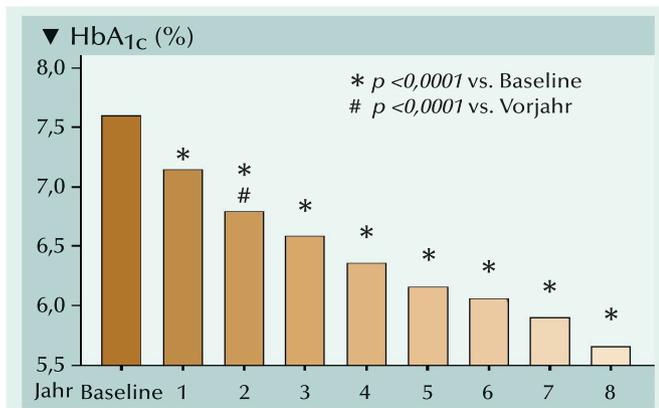


Abb.: Entwicklung des HbA1c (%) unter langfristiger Testosterontherapie bei hypogonadalen Männern mit anamnestischer kardiovaskulärer Erkrankung.

## Tendenzen bei der Anwendung einer Testosterontherapie nach Prostatakrebs

Anhaltspunkte über ärztliche Verschreibungsmuster einer Testosterontherapie nach kurativer Prostatakrebsbehandlung sowie über die Präferenzen und Charakteristika der Anwender liefern eine Analyse demographischer Patientendaten und der Indikations- und Kontrollschemas in den USA.

**A**us der Optum®-Clinformatics™-Data-Mart-Datenbank wurden Männer im Alter ab 40 Jahren identifiziert und retrospektiv ausgewertet, die zwischen 2003 und 2018 wegen Prostatakrebs operativ und/oder mit Bestrahlung behandelt worden waren, und die daraufhin eine Testosterontherapie erhalten hatten. Aus den gespeicherten Informationen gingen demographische und klinische Faktoren hervor anhand derer sich Tendenzen über die Anwendung der Testosterontherapie nach Prostatakrebs erkennen lassen.

Von insgesamt 126.374 Prostatakrebspatienten, bei denen im Verlauf des Studienzeitraums eine Prostatakrebsbehandlung (42.515 Operation, 75.186 Bestrahlung und 8.673 beides) abgeschlossen war, hatten 3.074 (2,4%) im Anschluss Testosteron erhalten. Unter den mit Testosteron behandelten Männern waren im Vergleich zu denen ohne Testosterontherapie nach kurativer Prostatakrebsbehandlung im Mittel jüngere (63,8 vs. 67,3 Jahre) Patienten, sowie vermehrt Männer weißer Hautfarbe, mit College-Ausbildung und einer höheren Gehaltsklasse. Ferner hatten die mit Testosteron behandelten Männer eher an erektiler Dysfunktion und depressiven Störungen gelitten, und ihr PSA-Spiegel lag vor der Prostatakrebsbehandlung meist nicht über 10 ng/ml. Ungewöhnlicherweise lag bei 34,0% bis 37,4% der Männer vor dem Beginn Testosterontherapie offenbar kein Testosterontest vor.

Bei der Anwendung von Testosteron nach kurativer Behandlung von Prostatakrebs wurde seit dem Beginn der Studienperiode bis zum Jahr 2013 ein Anstieg von 0,21% auf 4,9% aller in Frage kommender Männer festgestellt. Dieser Trend war auch nach Aufteilung der Männer mit Operation vs. Bestrahlung vs. Kombination nachvollziehbar. Nach 2013 stellte sich allmählich ein Plateau bei 1,79% der Männer ein.

Der mediane (Interquartilbereich) PSA-Wert vor der Testosterontherapie hatte in der operierten, in der bestrahlten und in der mit beiden behandelten Gruppe 0 (0-0), 0,2 (0-0,8) bzw. 0 (0-0,5) ng/ml betragen. Als medianer Testosteronspiegel vor Beginn der Testosterontherapie waren 254 (188-343), 214 (98-303) bzw. 172 (14-335) ng/dl bestimmt worden.

Die mediane Zeit bis zum Beginn der Testosterontherapie nach Abschluss der Prostatakrebsbehandlung betrug bei den operierten Männern 78,4 Wochen, bei den bestrahlten Männern 100,4 Wochen und 137,4 Wochen bei der kombiniert behandelten Kohorte. Als mediane Dauer der Testosterontherapie ließen sich 1,37, 0,83 bzw. 0,94 Jahre ermitteln. Die Kohorte Männer mit Testosterontherapie nach Prostatakrebsoperation bestand gegenüber jenen mit Bestrahlung vermehrt aus weißen Männern, die häufiger über einen Bachelor-Abschluss oder darüber verfügten, die häufiger über 100k pro Jahr verdienten und im Mittel (SD) mit 59,8 (7,8) vs. 67,5 (9,0) jünger waren.

Red. ◀

Chen T, Li S, Eisenberg ML. 2021. Trends in testosterone therapy use in prostate cancer survivors in the United States. J Sex Med 18:1346-1353.

- **Zahlreiche Männer erhalten nach abgeschlossener kurativer Prostatakrebstherapie Testosteron**
- **Die Tendenz der Verschreibung von Testosteron lässt Präferenzen bei jüngeren besser situierten prostatomiktomierten Männern mit erektiler Dysfunktion und depressiven Störungen erkennen.**
- **Bei diesen Patienten unterscheiden sich die Indikationsstellung und die Therapieüberwachung nicht von den Verfahren in der übrigen Bevölkerung.**

# Anzeige



## 9. DVR-Kongress

Virtuell

1.10. bis 2.10.2021

# Samenzellen ohne „Turbo“ früh erkennen

**S**ie sind normal geformt, gut beweglich, in ausreichender Zahl vorhanden, aber nicht befruchtungsfähig: Spermien, die ihren „Turbo“ nicht einschalten können, um die Hülle der Eizelle zu überwinden. Mit einem einfachen Labortest, der an der Universität Münster entwickelt wird, sind betroffene Männer leicht zu identifizieren.

Der Test kann Kinderwunsch-Paaren eine Odyssee durch die zunehmend invasiveren Therapiestufen von Fruchtbarkeitsstörungen ersparen: Samenzellen mit diesem Defekt sehen völlig normal aus, können aber keine Schwangerschaft induzieren – weder auf dem natürlichen Weg noch bei medizinischer Hilfe mittels Insemination oder klassischer In-vitro-Fertilisation (IVF). Nur wenn sie direkt in eine Eizelle eingebracht werden (intrazytoplasmatische Injektion, ICSI), ist eine Befruchtung möglich.

Den Spermien der betroffenen Männer fehlt der „Turbo“, der zum Durchdringen der Eizellhülle notwendig ist. Aktiviert wird dieser über einen bestimmten Ionenkanal (CatSper) der Samenzelle, was eine Hyperaktivierung hervorruft. Dieser Mechanismus kann genetisch bedingt gestört sein. Der Defekt bleibt bei der üblichen Diagnostik des Mannes unentdeckt.

Bereits beim Screening von 576 Kinderwunsch-Patienten in der Pilotphase des Tests wurden neun Betroffene (1,6%) herausgefischt, bei denen dieser Funktionsverlust vorlag. Die weitere Entwicklung des Tests und seine Validierung wird gefördert vom EXIST-Forschungstransfer-Programm des Bundesministeriums für Wirtschaft und Energie.

### Micro-Roboter macht Spermien „Beine“

Einen mechanischen Ansatz verfolgt das Team von Dr. Mariana Medi-

na-Sanchez in Dresden. Im Institut für integrative Nanowissenschaften machen die Forscher den Spermien „Beine“: Mit einer speziellen Miniatur-Spirale um das Schwanzstück werden Samenzellen quasi zu Mikro-Robotern (Microbots), die sich durch ein äußeres Magnetfeld navigieren lassen. Anders geformte, muschelähnliche Träger „motoren“ könnten auch eingesetzt werden, um befruchtete Eizellen in die natürliche Umgebung, den Eileiter, zu überführen.

Die „ferngesteuerten“ Microbots überwinden zwar erst Millimeter, Eileiter sind immerhin zehn bis 15 Zentimeter lang. Die Forschungen laufen jedoch erfolgreich und könnten in Zukunft auch helfengezielt Medikamente in Tumoren einzubringen.

Red. ◀

### Altes Erbe vom Vater

**W**as die Eltern dem Kind in die Wiege legen, ist mehr als die klassische Erbsubstanz: Auch ein 2. Code – epigenetische Veränderungen durch Alter und Umweltfaktoren – können an die nächste Generation weitergegeben werden. Die epigenetische Prägung erfolgt großteils im Mutterleib. Doch auch Einflüsse des Vaters können sich auf die Gesundheit der Nachkommen auswirken.

Zumindest bei Mäuse-Nachfahren von gealterten Männchen wurden eine verkürzte Lebensdauer und ausgeprägtere Alterserscheinungen gezeigt. Prof. Dan Ehninger vom Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen in Bonn ist den Mechanismen auf der Spur, wie diese Veranlagung zustande kommt und weitergegeben wird.

Ziel der Forscher ist es herauszufinden, ob und mit welchen Interventionen sich die generationen-über-

greifende Weitergabe beeinflussen lässt. So wird untersucht, ob Ernährungsfaktoren diese generationsübergreifenden Auswirkungen korrigieren können.

Forscher aus Münster haben bei den Spermien altersabhängige Effekte auf die epigenetische Prägung (Methylierungsstatus der Erbsubstanz) nachgewiesen. Wie Dr. Sandra Laurentino vom Centrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie in einem Poster aufzeigte, unterscheiden sich diese altersassoziierten Veränderungen in den Keimzellen deutlich von denjenigen, die bei „normalen“ Körperzellen zu identifizieren sind.

Red. ◀

### Auch Dampfen bei Kinderwunsch nicht ratsam

**N**ikotin und sein Hauptabbauprodukt Cotinin sind auch in der unmittelbaren Umgebung der heranreifenden Eizelle nachzuweisen. Ein Team des Kinderwunschzentrums Dortmund hat die Schadstoffe erstmals auch bei ausschließlichem Konsum von E-Zigaretten in der Flüssigkeit gemessen, die die Eizell-Follikel umgibt. Der Reproduktionsbiologe Dr. Tom Trapphoff hat in seiner Studie die Follikelflüssigkeit von 150 Kinderwunsch-Patientinnen auf diese Schadstoffe hin analysiert.

In der Studiengruppe mit 46 rauchenden Frauen war Nikotin in 24% und Cotinin in 76% der Proben nachzuweisen. Zudem wurden auch die Proben von drei Frauen untersucht, die ausschließlich dampften. Ihre Proben erwiesen sich als vergleichbar belastet, wie das Team ermittelte.

Red. ◀

Quelle: 9. Kongress des Dachverbandes Reproduktionsbiologie und -medizin (DVR), virtuell vom 1. bis 2.10.2021.

## Neurogene Detrusorüberaktivität: Blasenfunktion verbessern, Nieren schützen

**D**ie Pathomechanismen, die zu einer neurogenen Detrusorüberaktivität (Neurogenic Detrusor Overactivity, NDO) aufgrund von Störungen des zentralen und/oder peripheren Nervensystems führen, sind sehr komplex. Genügen orale Medikamente zur Therapie der NDO nicht oder nicht zufriedenstellend, was besonders häufig bei Patienten mit Multipler Sklerose oder Spina bifida der Fall ist, kann eine intravesikale Lösung mit Oxybutynin-HCl (Vesoxx®) Hilfe bringen.

### Schäden im zentralen Nervensystem beeinträchtigen die Blasenfunktion

Verursacher einer chronischen Blasenfunktionsstörung können unterschiedliche Grunderkrankungen sein, die das Nervensystem betreffen, wie Schlaganfall, Morbus Parkinson, Multiple Sklerose (MS), eine Rückenmarksverletzung oder eine Spina bifida. Etwa 50% der MS-Patienten, so Dr. Albert Kaufmann vom Zentrum für Kontinenz & Neuro-Urologie, Mönchengladbach, sind zwar ohne Symptome, haben jedoch erhebliche Risikofaktoren, da der Restharn  $\geq 70$  % beträgt. Denn die Intensität der NDO hängt vom Ausmaß der Schädigung des zentralen oder peripheren Nervensystems ab, weshalb Inzidenz- und Prävalenzraten einer NDO schwer zu ermitteln sind. So zeigen epidemiologische Untersuchungen durchschnittliche Prävalenzraten für NDO nach einer Rückenmarksverletzung von 49,7%, bei MS-Patienten von 58,2%, 64,7% nach einem Schlaganfall und 58,6% für Patienten mit M. Parkinson. Nur ca. 12% der Neugeborenen mit einer Meningomyelozele (Spina bifida) haben post partum keine neurogenen Störungen des unteren Harntraktes.

Die Funktion der Harnblase besteht darin, reguliert durch das zentrale und

periphere Nervensystem Urin in einer koordinierten, kontrollierten Weise zu speichern und auszuscheiden. Die Steuerung der Harnblasenfunktion beruht dabei auf der Übermittlung afferenter Signale von Dehnungs- und Volumenrezeptoren in der Blasenwand an spinale und höher gelegene Zentren. Im Bereich der Kreuzbeinwirbel S2 bis S4 existiert ein spezielles Nervenzentrum, das die Funktion der Blasenentleerung und Speicherung des Urins, der Verarbeitung und Weiterleitung der afferenten Signale steuert. Ist es beschädigt, führt dies zu einer Störung des Informationsflusses zum Gehirn (afferente Störung) und damit zu unwillkürlichen Kontraktionen der Blasenmuskulatur sowie u.a. zu einer neurogenen Überaktivität des Detrusormuskels, die eine normale Entleerung der Harnblase verhindert. Die NDO geht mit einem erhöhten Risiko schwerwiegender Folgeerkrankungen einher: Pollakisurie, Nykturie und überaktive Blase, außerdem u.a. zu Harnwegsinfekten und unkontrolliertem Harnabgang. Durch den erhöhten Blasendruck kann es zu irreversiblen Nierenschäden kommen. Nicht zuletzt leiden die Betroffenen erheblich unter ihrer Inkontinenz.

### Exakte Diagnose vor Behandlungsbeginn

Die Therapieziele bei der NDO umfassen den Schutz des oberen Harntraktes mit dem Erhalt der Nierenfunktion sowie eine Ausweitung der Speicherfunktion und die druckarme Entleerung der Harnblase. Ferner wird eine Reduzierung der Harnwegsinfekte angestrebt.

Voraussetzung für eine adäquate Behandlung ist die exakte Diagnosestellung: Neben der klinischen Untersuchung gehören dazu die labortechnische Überprüfung der Nierenwerte, mikroskopische und mikrobiologische Urinkontrollen, Ultraschall des gesam-

ten Urogenitaltraktes sowie eine Nierenzintigraphie. Wichtig ist ein Ausschluss nicht neurogener Ursachen der Blasenfunktionsstörungen. Entscheidend für die Diagnose ist außerdem die Blasendruckmessung, idealerweise mit simultaner röntgenologischer Darstellung des unteren Harntraktes (Videourodynamik).

### Multimodale Wirkung von intravesikalem Oxybutynin

Zur Unterdrückung der Detrusorüberaktivität bei Patienten mit MS oder Spina bifida wird intravesikales Oxybutynin angewendet – bei Kindern ab sechs Jahren oder Erwachsenen, die ihre Blase per intermittierender Katheterisierung (ISK) entleeren oder nicht adäquat mit oralen Anticholinergika eingestellt werden konnten. Das intravesikale Oxybutynin-Präparat blockiert die Muskarinrezeptoren der Harnblase und verringert die präsynaptische Ausschüttung von Acetylcholin. Durch seinen calciumantagonistischen Effekt wirkt es direkt spasmolytisch auf den Detrusormuskel sowie lokal am Urothel und inhibiert dort C-afferente Fasern und es entsteht ein lokalanästhetischer Effekt. Intravesikales Oxybutynin senkt den Detrusordruck, wodurch ein Hochdrucksystem zu einem Niederdrucksystem wird und die Nieren langfristig geschützt werden.

Die Dosierung von intravesikalem Oxybutynin sollte individuell auf die urodynamischen Messwerte des Patienten abgestimmt sein: 0,5 mg/kg, maximal 0,7 bis 0,9 mg/kg Körpergewicht, so Prof. Wolfgang Rösch, Regensburg, wobei intravesikale und orale Therapie kombiniert werden können. ◀

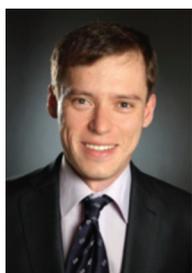
Bericht: Helga Vollmer, M.A., München

Quelle: Virtuelles Pressegespräch „Behandlungsherausforderung neurogene Detrusorüberaktivität? Frühe Diagnose und individuelles Therapiemangement bei Patienten mit Multipler Sklerose und Spina bifida“ am 16. 09.2021. Veranstalter: Farco-Pharma.

# Sekundäre Amyloidose der Harnblase – eine seltene Krankheit in der urologischen Praxis

Artem Titov, Karl Weingärtner, Vahudin Zugor, David Kajaia, Benjamin Hager

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



Dr. med. Artem Titov,  
Klinik für Urologie,  
Kinderurologie und  
roboterassistierte  
minimalinvasive Urologie,  
Bamberg

## Einleitung

Als Amyloidose wird eine variable Erkrankung mit Anreicherung von veränderten Proteinen im Interstitium von Organen bezeichnet. Diese Ablagerungen liegen in Form kleiner Fasern vor und werden als "Amyloid" bezeichnet (**Abb. 1**). Die Amyloidose selbst ist keine eigenständige Krankheit, sondern ein krankhafter Ablagerungsprozess, der von unterschiedlichen Stoffwechselerkrankungen ausgelöst wird und zu verschiedenen chronischen Erkrankungen führen kann. Die Amyloidablagerung kann systemisch oder lokalisiert sein. Man unterscheidet zwischen primärer und sekundärer Amyloidose. Die Inzidenz der systemischen Amyloidose beträgt etwa ein Fall pro 100.000 Einwohner und Jahr [1]. Die primäre Amyloidose der Harnblase wurde in 118 Jahren in etwa 200 Fallberichten beschrieben [2]. Betroffen sind meist ältere Patienten mit einem Durchschnittsalter von 65 Jahren.

Die primäre Amyloidose hat keine Assoziation zu anderen Grunderkrankungen und die Ursache ist un-

bekannt. Histologisch zeigen sich meist Ablagerungen des so genannten AL-Typs.

Die sekundäre Amyloidose tritt häufig in Kombination mit anderen Grunderkrankungen auf (z.B. chronisch-infektiöse und nicht-infektiöse Entzündungen, Tumore des lymphatischen Systems, längere Dialyse). Histologisch werden die Ablagerungen vom sogenannten AA-Typ festgestellt.

Amyloidosen werden nach dem beteiligten Protein eingeteilt. Der erste Buchstabe "A" bezeichnet das "Amyloidprotein" und der zweite den Typ des betroffenen Proteins.

AL-Amyloidose (Amyloid, bestehend aus Leichtketten) ist die häufigste der systemischen Amyloidosen (68%). Hierbei sind speziellen Zellen im Knochenmark (Plasmazellen) betroffen. Am häufigsten tritt sie im Herz und in den Nieren auf und kommt meist beim multiplen Myelom (15%) und Morbus Waldenström vor.

AA-Amyloidose (Amyloid, durch Akute-Phase-Proteine ausgelöst) liegt an der zweiten Stelle (12%) und kann

bei chronischen Infektionen (z.B. Tuberkulose, Osteomyelitis) und chronischen nicht-entzündlichen Krankheiten (z.B. Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Psoriasis, Kollagenosen, rheumatoide Arthritis), sowie Tumoren auftreten. Die betroffenen Organe sind die Niere, die Milz, die Leber, die Nebennieren und immer der Magen-Darm-Trakt.

ATTR-Amyloidose (Amyloid, bestehend aus Transthyretin [TTR]) tritt in 8,8% der Fälle auf. Hier handelt es sich um ein Protein, das bei Entzündungen entsteht und sehr instabil ist. Darüber hinaus können genetisch veränderte Varianten zu erblichen Amyloidosen führen (hereditäre ATTR-Amyloidose, ATTRv-Amyloidose). Die betroffenen Organe sind Augen, Nieren, Herz und selten das zentrale Nervensystem.

AB-Amyloidose (Amyloid, durch Beta-2-Mikroglobulin ausgelöst) ist ein sehr seltener Typ mit einer Häufigkeit von 1,8%. Das Protein neigt zur Bildung von Fibrillen und kann in Folge zu Schmerzen in Gelenken und dem Auftreten eines Karpaltunnelsyndroms führen. Am häufigsten sind Dialyse-Patienten betroffen.

Eine Amyloidose der Harnblase ist eine sehr seltene Erkrankung des unteren Harntraktes. In der aktuellen Literatur wird über wenige Einzelfälle berichtet, welche ein gewisses Interesse für dieses Thema wecken [1,2,5].

## Fallbericht

Ein 86-jähriger Patient stellte sich notfallmäßig aufgrund kolikartiger linksseitiger Schmerzen im Unterbauch, sowie einer Makrohämaturie

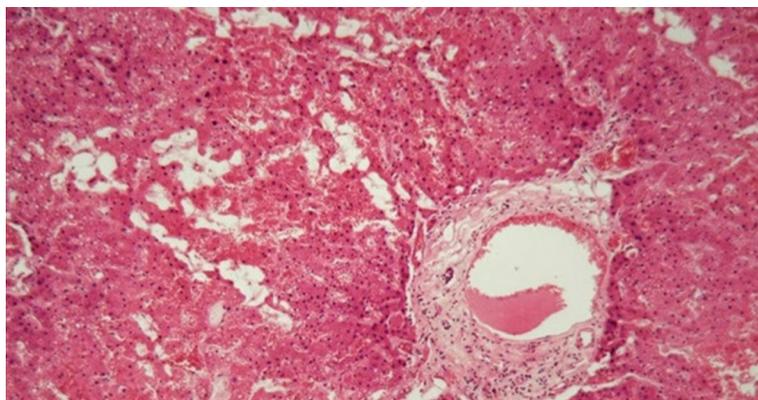


Abb. 1: Histologisches Bild einer Amyloidose.

rie in unserer Klinik vor. Anamnestisch berichtete der Patient über eine transurethrale Resektion der Prostata im Jahr 2006 (histologisch ohne Karzinomnachweis). Darüber hinaus bestanden bei dem Patienten beidseitige Leistenhernien. Eine regelmäßige Einnahme von Medikamenten wurde verneint.

### Klinischer Befund

Die körperliche Untersuchung ergab keine Auffälligkeiten. Beide Nierenlager, sowie das äußere Genital waren unauffällig. Die digital-rektale Prostatauntersuchung ergab eine kleine, asuspekte, indolente Rest-Prostata nach TURP. Die Sonografie zeigte eine gering gefüllte Harnblase. Die Prostata suprapubisch war nicht beurteilbar. Die linke Niere war unauffällig. Die rechte Niere war eingeschränkt beurteilbar aufgrund einer Luftüberlagerung.

Im Urinstatus konnte eine Mikrohämaturie ohne Leukozyturie nachgewiesen werden. Das Routinelabor zeigte keine Auffälligkeiten.

### Therapie und Verlauf

Es erfolgte zuerst eine native Computertomographie des Abdomens zum Ausschluss einer Nierenkolik. Hierbei zeigte sich kein Hinweis auf eine Urolithiasis. Nebenbefundlich fand sich eine progrediente zystische Raumforderung am Unterrand des Pankreaskopfes (z.B. einem Zystadenom entsprechend). Nach Rücksprache mit den Kollegen der Allgemeinchirurgie sollte diese zuerst konservativ behandelt werden. Mit dem Patienten wurde eine ambulante Zystoskopie zur Abklärung der Makrohämaturie besprochen. Die Entlassung war zeitnah in die ambulante Weiterbetreuung möglich.

Zwei Wochen später stellte sich der Patient geplant in unserer urologischen Ambulanz wieder vor. Im Urinstatus konnte erneut eine Mi-

krohämaturie nachgewiesen werden. Es erfolgte eine flexible Urethrozystoskopie. In der Untersuchung zeigten sich multiple, auffällig gerötete Stellen, bei sonst unauffälligen Blasenschleimhausverhältnissen (Abb. 2). Die Befunde wurden mit dem Patienten besprochen und schließlich folgte im Weiteren, nach der kompletten Vorbereitung, eine komplikationslose Zystoskopie in Narkose mit transurethraler Resektion der auffälligen Areale. Der postoperative Verlauf gestaltete sich unauffällig. Der Patient konnte am 3. postoperativen Tag beschwerdefrei entlassen werden.

In der histologischen Untersuchung wurde eine Amyloidose der Harnblase mit deutlicher kardiovaskulärer Form der ATTR-Amyloidablagerungen nachgewiesen. Die Diagnose wurde durch die Referenzpathologie der Universitätsklinik Kiel bestätigt.

Zur weiteren Diagnostik erfolgte eine kardiologische Vorstellung mit Durchführung einer Echokardiografie des Herzens. Die Untersuchung wies "Sparking texture" und einen global reduzierten Strain im basalen Anteil nach. Dies spricht für das Vorliegen einer kardialen Mitbeteiligung des Herzens bei vermutterter ATTR-Amyloidose. Der Patient wurde über die histologischen Ergebnisse informiert und schließ-

lich im interdisziplinären Amyloidosezentrum der Universitätsklinik Würzburg zur weiteren Behandlung angemeldet. Urologischerseits wurden eine klinische und zystoskopische Kontrolle empfohlen.

### Diskussion

Die Amyloidose der Harnblase ist eine seltene Erkrankung. Die häufigsten Begleitsymptome sind Makro- oder Mikrohämaturie gefolgt von imperativem Harndrang. Die Diagnose einer primär lokalisierten Amyloidose ist eine Ausschlussdiagnose. Falls eine systemische Ausbreitung ausgeschlossen wird, ist die Prognose im Allgemeinen sehr gut. Lokale Rezidive können auch ohne systemische Ausbreitung auftreten [5]. Die Prognose einer sekundären Amyloidose der Harnblase kommt auf das entsprechend beteiligte Protein an. In unserem Fallbericht hat die unbehandelte ATTR-Amyloidose eine schlechte Prognose. Innerhalb von wenigen Jahren kann es durch Polyneuropathie, schwere Herzrhythmusstörung, Kardiomyopathie und ausgeprägte Hypotonien zur Invalidisierung kommen. Die durchschnittliche Überlebenszeit liegt unter 10 Jahren. Die Therapie umfasst eine Chemotherapie mit/ohne autologe Stammzelltransplantation, sowie spezifische Proteasom-Inhibitoren (z.B. Bortezomib)

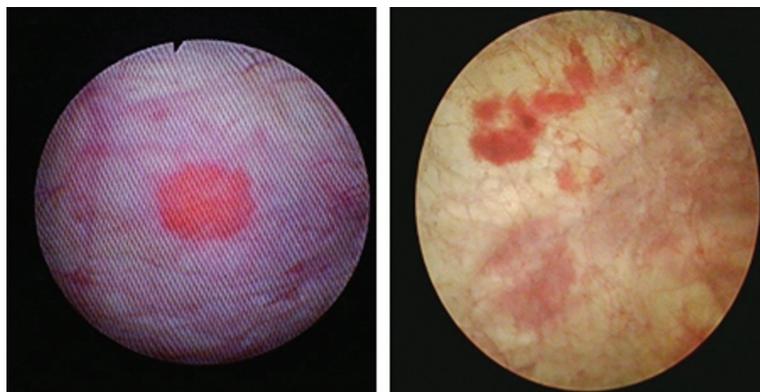


Abb. 2: Präoperative Zystoskopie (rechts) und intraoperatives Bild (links).

[3]. Das Ziel der Chemotherapie ist die Remissionsinduktion der Plasmazellerkrankung. Die Initialdosis ist von mehreren Faktoren, wie Alter, Allgemeinzustand und Ausmaß des Organbefalls, abhängig. Zu den am häufigsten eingesetzten Präparaten gehören: Melphalan-Dexamethason, Bortezomib-Prednisolon und Kombinationspräparate (VMdex, Cy-BorD, L-M-Dex). Nach 2 bis 3 Zyklen sollte das Ansprechen überprüft werden. Die autologe Stammzelltransplantation wird vor allem bei jungen Patienten mit einem Rezidiv mit erhaltender Organfunktion eingesetzt.

### Fazit

Unser Fallbericht beschreibt eine seltene Krankheit der Harnblase, die aber dennoch in der urologischen Praxis vorkommen kann. Die Amyloidose hat keine typischen Begleitsymptome, sodass der klinisch-tätige Urologe auch an diese Krankheit denken sollte. Prinzipiell handelt es sich um eine schwere und seltene Krankheit, die eine systematische Diagnostik und schnellstmögliche Therapie benötigt. Weitere Entwicklungen zur Therapieoptimierung sind in Zukunft zu erwarten. ◀

Korrespondenzadresse: Artem Titov, Klinik für Urologie, Kinderurologie und roboterassistierte minimalinvasive Urologie, Bugerstrasse 80, 96049 Bamberg.

- [1] Kyle RA, Linos A, Beard CM, et al. 1992. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood* 79: 1817-1822
- [2] Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, et al. 2018. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve* 57: 829-837
- [3] Röcken C, Ernst J, Hund E. 2006. Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der extrazerebralen Amyloidosen. DOI 10.1055/s-2006-947836. *Dtsch Med Wochenschr* 131: S45-S66 ©Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, New York
- [4] Chitale S, Morse M, Peal D, et al. 2007. Amyloidosis of lower genitourinary tract: a review. *EAU-EBU Update Series* 5: 70-76
- [5] Dr. med. univ. Stefan Heidler. 2015. Primäre lokalisierte Amyloidose der Harnblase. *Journal für Urologie und Urogynäkologie*; 22 (2): 3-5.

## Dutasterid führt zu Verbesserungen bei Nykturie aber nicht bei Schlafproblemen: Ergebnisse der REDUCE-Studie

Bei Männern werden durch Nykturie verursachte Schlafprobleme oft einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) zugeschrieben und mit einer BPH-Medikation behandelt. Auf Daten der REDUCE-Studie zurückgreifend sollte bewertet werden, ob sich bei einer Behandlung von Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS) mit Dutasterid entweder die Nykturie oder die Schlafqualität bessern.

- In einer Kohorte Männer mit milden LUTS, führte die Behandlung einer BPH zu Verbesserungen bei der Nykturie – aber nicht bei der Schlafqualität.

- Auch bei ausgeprägteren LUTS wurden mit Dutasterid keine Verbesserungen der Schlafqualität erzielt.

- Wenn Männer mit Nykturie ihre meist zugleich vorhandenen Schlafprobleme durch eine orale BPH-Behandlung nicht beheben können, dürfte die schlechte Schlafqualität auf andere Faktoren als Nykturie zurückzuführen sein.

In der randomisierten Multicenterstudie REDUCE war Dutasterid vs. Placebo zur Prostatakrebs (PCa)-Chemoprävention verglichen worden. Bei den Studienteilnehmern hatte ein vermeintlich erhöhtes PCa-Risiko vorgelegen. Unter den Eignungskriterien rangierten ein Alter von 50-75 Jahren, ein PSA 2,5-10 ng/ml und eine negative Prostatabiopsie. Die Männer beantworteten zu Baseline, nach 2 Jahren und nach 4 Jahren die Fragen der International Prostate Symptom Scale (IPSS) und der Medical Outcomes Study Sleep Scale (MOSSS) – eine 6 Punkte umfassende Skala zur Schlafbewertung.

### Baseline-Charakteristika

In die aktuelle Studie wurden von REDUCE 3.446 (50%) Männer aus dem Placeboarm und 3.469 (50%) Männer aus dem Dutasterid-Arm einbezogen. Von ihnen wurden 80% bzw. 59% beim 2- und 4-jahres-Followup

bewertet. Das mediane Alter betrug 63 Jahre (IQR 58-67), der mediane IPSS-Score 7 (IQR 4-12), die mediane Anzahl von Nykturieereignisse 1 (IQR 1-2) und der mediane Schlafproblem-Index 17 (IQR 7-27).

### Dutasterid und Nykturie

Im Studienverlauf hatte Dutasterid einen signifikanten Effekt auf die Nykturie. Bei den Männern im Dutasterid-Arm verringerte sich die Nykturie von Baseline bis nach 2 Jahren und bis nach 4 Jahren signifikant (jeweils  $p < 0,001$ ).

### Dutasterid und Schlaf

Auf die Schlafqualität hatte Dutasterid keinen Effekt. Der Schlafproblem-Index veränderte sich von Baseline bis zur 2-Jahres- oder der 4-Jahres-Bewertung nicht signifikant ( $p = 0,28$  bzw.  $p = 0,74$ ). Auch wenn die einzelnen Domänen des Schlafproblem-Index gesondert untersucht wurden, stand Dutasterid nicht mit der Ver-

besserung irgendeiner Schlafbewertung im Zusammenhang.

### Subanalysen: Männer mit moderaten und schweren Symptomen zu Baseline

In Subanalysen von Männern, die zu Baseline mit zumindest moderaten LUTS (IPSS  $\geq 8$ ) und/oder  $\geq 2$  Nykturieereignisse pro Nacht hatten, wie auch jenen mit schweren LUTS (IPSS  $\geq 20$ ) und/oder  $\geq 3$  Nykturieereignisse pro Nacht und von Männern mit  $\geq 4$  Nykturieereignissen zu Baseline führte die Dutasterid-Behandlung zu deutlich verbesserten IPSS und in ersterer Subgruppe auch zur Abnahme der Nykturieereignisse. Indes hatte Dutasterid in keiner Subgruppe Einfluss auf den Schlafproblem-Index. Red. ◀

Kuhlmann PK, Fischer SC, Howard LE, et al. 2021. Dutasteride improves nocturia but does not lead to better sleep: Results from the REDUCE clinical trial. *J Urol* 205:1733-1739.

## Besorgnisse und Frustration bei Frauen mit wiederkehrenden Harntraktinfektionen

In Fokusgruppen wurden mit Frauen, die unter wiederkehrenden Harntraktinfektionen (wHTI) leiden, deren Sichtweise auf die ärztliche Betreuung mit dem Schwerpunkt ihrer Vorbehalte gegenüber der gängigen Prävention und Behandlung von HTI-Episoden diskutiert.

Insgesamt 29 Frauen im medianen Alter von 46 (20–81) Jahren mit wHTI wurden auf sechs Fokusgruppen verteilt. Ihnen wurden Fragen zu Erfahrungen mit HTI, zu Präventionsstrategien, der Behandlung und den Auswirkungen auf die Lebensqualität gestellt. Das Alter bei der HTI-Diagnose und die HTI-Dauer variierten erheblich. Qualitative Analysen der Protokolle von den Fokusgruppen ergaben vorbereitende Themen, die die Haltung der Patientinnen gegenüber gängigen Behandlungsstrategien bei wHTI beschreiben und in zwei Kategorien fallen: 1) Negative Auswirkungen der breiten Anwendung von Antibiotika und 2) Verärgerung über die Ärzteschaft.

### Vorbereitende Themen

Kenntnisse über Kollateralschäden durch unsachgerechte Antibiotikaausgabe, die ihre Ängste schürten, hatten die Frauen oft aus Laienquellen und nicht von Ärzten. Sie gaben vielfach an, so starke Bedenken zu haben, dass sie auch vom Arzt verschriebene Antibiotika bei Infektionen nicht mehr einnehmen wollten.

Das erste von den Teilnehmerinnen angesprochene Thema war der negative Einfluss der Antibiotika auf die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen. In zweiter Linie äußerten Frauen Bedenken über Kollateralschäden der Antibiotika auf ihr gastrointestinales und urogenitales Mikrobiom. Einige Frauen hatten danach eine Infektion mit *Clostridium difficile*, und oftmals wurden monatelang anhaltende allgemeine Magen-Darm-Störungen zur Sprache gebracht. Schließlich berichteten Frauen über ihre Besorgnis, dass Antibiotika auch bei Nichtvorliegen einer Infektion ver-

schrieben würden und über die unnötige Anwendung von Breitspektrumantibiotika.

Einige Frauen berichteten von unerträglichen Symptomen und hätten sich während der HTI-Episoden eine schnelle Symptomlinderung gewünscht. Andere glaubten, dass sie mehrfach unnötigerweise Antibiotika für HTI oder für Symptome erhalten hatten, die womöglich von einer anderen urogenitalen Krankheit herrührten. Einige postmenopausale Frauen zeigten Verständnis dafür, dass eine Behandlung bei chronischer Kolonisierung und asymptomatischer Bakteriurie erst beim Symptomatischwerden erforderlich wird.

Verschiedene Patientinnen räumten ein, dass sie ständig Symptome einer überaktiven Blase haben, die sich von ihren HTI-Symptomen unterscheiden. Erstere Symptome wurden mit geringgradigerem Unbehagen gekennzeichnet, letztere aber als schmerzhaft und belastend empfunden.

Vielfach wurden von den Teilnehmerinnen Unmut insbesondere mit Ärzten geäußert, die übermäßig Antibiotika verschreiben. Einige Patientinnen überwandern ihre Frustration nach Überweisung an einen Spezialisten. Andere wiederum berichteten von anhaltenden Vorbehalten.

Die Frauen brachten ihren Ärger mit Ärzten zur Sprache, die "Patientinnen mit Antibiotika bewerfen" ohne andere Optionen der Prävention und Behandlung darzulegen. Daher gaben zahlreiche Frauen an, dass sie Rat von Kräutermedizinerinnen und Akupunkturpraktikerinnen, wie auch von Leidensgenossinnen in Online-Foren und Chatrooms suchen.

Ein zweites von den Teilnehmerinnen diskutiertes Anliegen war der

Eindruck, dass Ärzte nicht auf sie eingehen. Sie glaubten, dass ihre Ärzte die Belastung ihres Lebens durch wHTI unterschätzen. Diese Eindrücke führten zu einem verbreiteten Misstrauen gegenüber Ärzten. Zudem mahnen Frauen verstärkte Forschungsanstrengungen bei der Entwicklung nicht-antibiotischer Optionen zur Prävention und Behandlung von HTI an. Gefordert werden auch leicht zugängliche, schnellere Diagnoseverfahren mit Antibiotikasensitivität der HTI. Zudem brachten Teilnehmerinnen zum Ausdruck, dass zu ihrem Leidwesen allgemeinere medizinische Kenntnisse über Immunfaktoren des Wirts oder über Störungen des Mikrobioms fehlen, die sie für HTI prädisponieren können.

### Sich abzeichnende Konzepte

Furcht – insbesondere in Verbindung mit unerwünschten Wirkungen der Antibiotikaeinnahme – war ein vorherrschendes Gefühl, das in den Fokusgruppensitzungen durchweg zu Tage gebracht wurde. Daraus geht hervor, dass Ärzte die Erfahrungen der Patientinnen mit wHTI und ihre Einstellung gegenüber Antibiotika aufgreifen und deren Ängste im Beratungsgespräch thematisieren sollten. Frustration mit den Ärzten über die gängigen Behandlungsmethoden der wHTI wurde als zweite sich abzeichnende Vorstellung erkannt. Für Ärzte besteht die offenkundige Notwendigkeit, ihre Behandlung von wHTI auf Patientenpräferenz gestützte individualisierte Strategien auszurichten, um Misstrauen und Frustration gegenüber der Ärzteschaft abzubauen.

Red. ◀

Scott VCS, Thum LW, Sadun T, et al. 2021. Fear and frustration among women with recurrent urinary tract infections: Findings from patient focus groups. J Urol 206:688-695.

• Fokusgruppensitzungen der Frauen mit wiederkehrenden Harntraktinfektionen lassen erkennen, dass sich zahlreiche Frauen vor negativen Wirkungen der Antibiotika fürchten.

• Patientinnen sind über Ärzte verärgert, die auf ihre Ängste nicht eingehen und nicht sparsamer mit Antibiotika umgehen.

• Um den Anliegen der Patientinnen gerecht zu werden, besteht für Ärzte die Notwendigkeit die Behandlungsstrategien zu revidieren.

• Forschungsanstrengungen sollten verstärkt auf Verbesserungen der nicht-antibiotischen Optionen zur Prävention und Behandlung wiederkehrender Harntraktinfektionen verwendet werden.

## Urologische Tumoren

# Highlights vom Europäischen Krebskongress



**D**er Kongress der European Society for Medical Oncology (ESMO) bietet alljährlich eine Plattform für den Informationsaustausch und die Vorstellung wichtiger Studiendaten. Auch in diesem Jahr wurden in diesem Rahmen Updates zu bekannten Studien und neue Strategien für die Behandlung urologischer Entitäten präsentiert.

### *Prostatakarzinom Therapieoptimierung mit Abirateron bei neu diagnostizierten Patienten*

Bei Patienten mit neu diagnostiziertem Prostatakarzinom ist die ADT seit langem der Therapiestandard. In zwei unabhängigen Vergleichen wurde in der STAMPEDE-Studie die 2-jährige zusätzliche Therapie mit ABI sowie die zusätzliche 2-jährige Gabe von ABI und ENZA, jeweils im Vergleich zur alleinigen ADT und möglicher lokaler Bestrahlung geprüft [1]. Primärer Endpunkt war das metastasenfreie Überleben (MFS).

In STAMPEDE waren insgesamt 1.974 Patienten in die Analyse eingeschlossen. 914 Patienten hatten von November 2011 bis Januar 2014 eine ADT mit oder ohne ABI erhalten und 1.060 Patienten waren von Juli 2014 bis März 2016 mit einer ADT mit oder ohne ABI und ENZA behandelt worden. Im Median waren die Patienten 68 Jahre alt und wiesen bei der Aufnahme in die Studie einen PSA von 34 ng/ml und einen Gleason-Grad 8-10 auf. 39% der Patienten waren nodalpositiv und bei 85% war eine Radiotherapie geplant. ABI wurde über einen medianen Zeitraum von 23,7 Monaten, ENZA für 23,2 Monate und die Kombination über 20,7 Mona-

te verabreicht. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 72 Monate. Beim Vergleich von ADT mit ABI waren es 85 Monate und 60 Monate beim Vergleich von ADT mit ABI plus ENZA.

Die MFS-Rate nach 6 Jahren wurde durch die Zugabe von ABI mit oder ohne ENZA von 69% auf 82% erhöht (HR=0,53;  $p<0,0001$ ). Mit ABI plus ADT wurde eine 46%-ige Risikoreduktion erreicht (HR=0,54). Durch Hinzufügen von ENZA ergab sich keine weitere Reduzierung des Risikos (HR=0,53). Die 6-Jahres-OS-Rate konnte durch die zusätzliche Therapie mit ABI und/oder ENZA von 77% auf 86% erhöht werden (HR=0,60;  $p<0,0001$ ). Auch hierbei zeigte sich bezüglich der zusätzlichen ENZA-Therapie (HR=0,54) kein bedeutender Unterschied gegenüber der ADT plus ABI (HR=0,63). Die Rate an prostatakarzinomspezifischem Überleben verbesserte sich durch die zusätzliche Therapie mit ABI mit oder ohne ENZA von 85 auf 93%.

Zusammenfassend erklärten die Autoren, dass die 2-jährige ABI-basierte Therapie ein neuer Standard in der Behandlung von nicht metastasierten Prostatakarzinompatienten mit hohem Progressionsrisiko sein sollte. Die zusätzliche Gabe von ENZA zu ABI erhöhe hingegen die Toxizität ohne einen erkennbaren Effekt auf die Wirksamkeit.

### *Finale OS-Analyse der ARCHES-Studie stützt ENZA*

In der multinationalen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase-III-Studie ARCHES wurde die zusätzliche Gabe von ENZA zur ADT bei Patienten mit metastasiertem hormonsensi-

tivem Prostatakarzinom (mHSPC) untersucht. In der Primäranalyse wurde bereits eine signifikante Reduktion des Risikos für einen radiologischen Krankheitsprogress um 61% ( $p<0,001$ ) gezeigt. Beim ESMO wurde nun die finale präspezifizierte Analyse des Gesamtüberlebens präsentiert [2].

In die ARCHES-Studie wurden beginnend im März 2016 insgesamt 1.150 Patienten eingeschlossen. Angesichts des deutlich ausgeprägten Nutzens der zusätzlichen ENZA-Gabe wurde die Studie im Oktober 2018 entblindet und Patienten der Wechsel vom Placeboarm in den ENZA-Arm ermöglicht. 180 Patienten (31,3%) des Placeboarms waren progressionsfrei und erhielten die Therapie mit ENZA plus ADT. Die mediane Zeit bis zum Cross-over betrug 21,5 Monate. Patienten der Cross-over-Gruppe hatten insgesamt eine bessere Prognose bei Therapiebeginn im Vergleich zu dem gesamten Studienkollektiv, mit geringerer Tumorlast, häufiger nur Lymphknotenbefall und weniger häufig de novo eine M1-Erkrankung.

Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 44,6 Monaten war das mediane OS in beiden Studienarmen noch nicht erreicht. Nach 24 Monaten waren 86 versus 82% der Patienten am Leben, nach 36 Monaten 78 versus 69% und nach 48 Monaten 71 versus 57%. Das Risiko zu Versterben wurde durch die ENZA-Gabe um 34% reduziert (HR=0,66;  $p<0,0001$ ). Im Median erhielten Patienten ENZA plus ADT über die Dauer von 40,2 Monaten, Placebo plus ADT für 13,8 Monate und die Studienmedikation in der Cross-over-Gruppe für 23,9 Monate.

**ABI**, Abirateron plus Prednisolon  
**ADT**, Androgendeprivationstherapie  
**ENZA**, Ezalutamid  
**HR**, Hazard Ratio  
**ITT**, Intention-to-Treat  
**MFS**, metastasenfreies Überleben  
**mHSPC**, metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom  
**OS**, Gesamtüberleben  
**PFS**, progressionsfreies Überleben  
**rPFS**, radiologisches progressionsfreies Überleben

Die Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie war im ENZA-Arm gegenüber Placebo deutlich verlängert (HR=0,38) (Abb. 1). Patienten des Placeboarms erhielten die erste nachfolgende Therapie nach median 40,45 Monaten, während der Median im ENZA-Arm noch nicht erreicht war. 42% der Patienten im Placeboarm (einschließlich der Cross-over-Patienten) erhielten ENZA plus ADT als nachfolgende Therapie und 70% irgendeine nachgewiesenen überlebensverlängernde Therapie. Im ENZA-Arm wurden bisher 22,8% der Patienten nach der Studienmedikation mit einer Nachfolgetherapie weiterbehandelt, am häufigsten mit Docetaxel (8,4%). Es wurden keine neuen Sicherheits-signale berichtet.

### ABI-Kombinationen bei metastasierten hormonsensitiven Tumoren

Während der Rekrutierungszeit zur PEACE-1-Studie (November 2013 bis Dezember 2018) änderte sich der Therapiestandard für Patienten mit mHSPC von einer alleinigen ADT zur Kombinationstherapie mit Docetaxel, mit ABI, mit Radiotherapie und mit neuer hormoneller Therapie (NHT). Die PEACE-1-Studie randomisierte dementsprechend im 2x2-faktoriellen Design 1.173 Patienten in 4 Studienarme mit Standardtherapie (ADT mit oder ohne Docetaxel), Standardtherapie plus ABI, Standardtherapie plus Radiotherapie und Standardtherapie plus ABI plus Radiotherapie [3]. Die Patienten waren median 66 Jahre alt und wiesen in 77-79% der Fälle einen Gleason-Grad  $\geq 8$  auf. Die Tumorlast war bei einem Drittel der Patienten niedrig und in zwei Dritteln der Fälle hoch. Der mediane PSA-Wert lag bei 12,0-13,7 ng/ml. 710 Patienten hatten Docetaxel erhalten und wurden bezüglich des Einflusses von ABI gesondert ausgewertet.

Im Ergebnis konnte für die Studienarme mit ABI im Vergleich zur Standardtherapie eine Verlängerung des radiologischen progressionsfreien Überlebens (rPFS) von median 2,0 auf 4,5 Jahre festgestellt werden (HR=0,50;  $p < 0,0001$ ). Patienten mit hoher Tumorlast zeigten eine Verlängerung des medianen rPFS von 1,6 auf 4,1 Jahre bei einer Risikoreduktion von 53% (HR=0,47;  $p < 0,0001$ ). Bei Patienten mit niedriger Tumorlast war der Median unter ABI-haltiger Therapie noch nicht erreicht und betrug 2,7 Jahre im Standardtherapiearm. Das Risiko für einen radiologischen Progress wurde um 42% reduziert (HR=0,58;  $p = 0,006$ ). In der Analyse zum Gesamtüberleben konnte mit medianen Nachbeobachtungszeiten von 3,8 bis 5,7 Jahren kein Unterschied zwischen den ABI-haltigen Therapien und den unterschiedlichen Kontrollpopulationen festgestellt werden. In der gesamten Studienpopulation wurde für die Standardtherapie ein medianes OS von 4,7 Jahren und für die Standardtherapie plus ABI ein medianes OS von 5,7 Jahren ermittelt (HR=0,82;  $p = 0,030$ ).

Patienten der Docetaxel-Population erhielten ABI im Median über 34 Monate. Bei ihnen betrug das mediane OS 4,4 Jahre im Standardtherapiearm und im ABI-Arm war der Median noch nicht erreicht (HR=0,75;  $p = 0,017$ ). Der zusätzliche Effekt der ABI-Therapie innerhalb der Docetaxel-Population wurde insbesondere für Patienten mit hoher Tumorlast beobachtet: Das mediane OS wurde für diese Patienten durch ABI von 3,5 auf 5,1 Jahre verlängert und das Risiko zu versterben um 28% reduziert (HR=0,72;  $p = 0,019$ ) (Abb. 2). Bei Patienten mit niedriger Tumorlast wurde kein signifikanter Vorteil durch ABI beobachtet (HR=0,83;  $p = 0,66$ ).

Die Autoren folgerten aus diesen Ergebnissen, dass zumindest mHSPC-Patienten mit hoher Tumorlast eine ADT plus Docetaxel plus ABI angeboten werden sollte, da mit diesem Triplet die progressionsfreie Zeit um ca. 2,5 Jahre und das Überleben um ca. 1,5 Jahre verlängert wird. Mit Blick auf die Entwicklungen beim hormonsensitiven Prostatakarzinom zeigten die

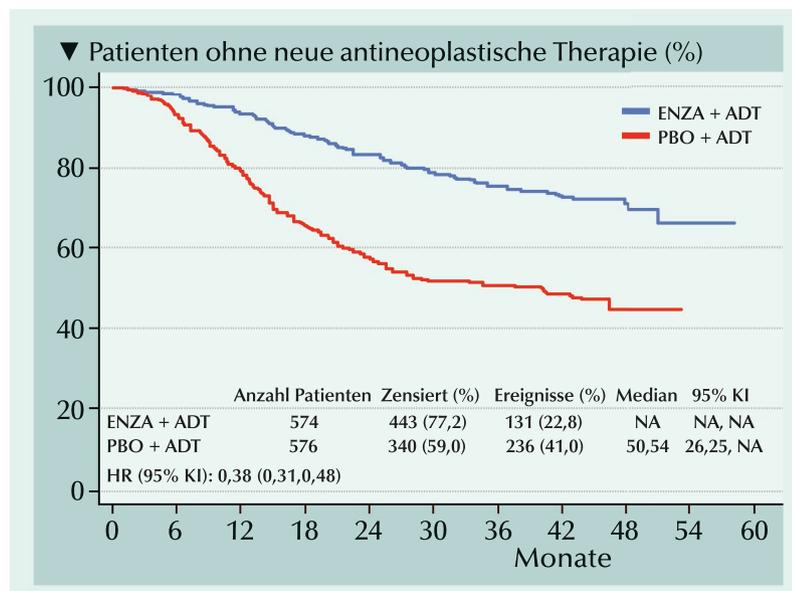


Abb. 1: ARCHES-Studie – Zeit bis zur ersten nachfolgenden antineoplastischen Therapie. PBO, Placebo; NA, nicht abschätzbar; [2].

Autoren: Auf Basis der ADT wurde in klinischen Studien ein medianes Gesamtüberleben (OS) von 33-35 Monaten beobachtet. Das mediane OS wurde durch Docetaxel auf 40-48 und durch ABI auf 50-56 Monate verlängert. In der PEACE-1-Studie erreichten Patienten unter ADT plus Docetaxel plus ABI ein OS von median 61 Monaten.

### Cabozantinib plus Atezolizumab beim metastasierten CRPC

Eine neue vielversprechende Therapiestrategie ist die Kombination des Tyrosinkinaseinhibitors Cabozantinib mit dem Anti-PD-L1-Checkpoint-Inhibitor Atezolizumab [4]. In der Phase-Ib-Studie COSMIC-021 mit zwei Expansionskohorten wurden 132 Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom und radiologisch nachgewiesener Tumordprogression nach der Behandlung mit ENZA und/oder ABI eingeschlossen. Die Patienten waren median 70 Jahre alt und wiesen in 32 bzw. 60% der Fälle Viszeralmetastasen oder eine extrapelvine Lymphade-

nopathie auf. Primärer Endpunkt war das Ansprechen nach RECIST v1.1-Kriterien im Prüfarztbefund. Zurzeit der präsentierten Auswertung betrug die Nachbeobachtungszeit median 15,2 Monate.

Ein Ansprechen wurde bei 23% und eine stabile Erkrankung bei 61% der Patienten der ITT-Population beobachtet. Die Stabilisierung der Erkrankung dauerte bei 17% der Patienten  $\geq 24$  Wochen an. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 1,7 Monate und die mediane Dauer des Ansprechens 6,9 Monate. Ein Tumorrückgang jedweden Ausmaßes wurde bei 77% der Patienten gesehen. Das mediane PFS lag bei 5,5 Monaten und das mediane OS bei 18,4 Monaten. Die Studienmedikation wurde über eine mediane Dauer von 5,7 Monate gegeben. Aufgrund von therapieassoziierten Nebenwirkungen brachen 21% der Patienten Cabozantinib und/oder Atezolizumab ab. In 10% der Fälle waren es beide Medikationen.

Eine gesonderte Auswertung der Subgruppe von 101 Patienten mit Viszeral- oder extrapelvinalen Lymphknotenmetastasen zeig-

te ein vergleichbar positives Bild: Ein Ansprechen wurde bei 27% der Patienten erreicht, eine stabile Erkrankung bei 61% und eine stabile Erkrankung über  $\geq 24$  Wochen bei 21% der Patienten. Auch bei dieser Patientengruppe kam es zu einem schnellen Ansprechen, median 1,7 Monate, und einer medianen Dauer des Ansprechens von 6,9 Monaten. Das mediane PFS betrug 5,6 Monate und das mediane OS 18,4 Monate.

Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse werden für die Phase-III-Studie CONTACT-02 mCRPC-Patienten mit Viszeral- oder extrapelvinalen Lymphknotenmetastasen nach einer vorangegangenen neuen Hormontherapie für die Therapie mit Cabozantinib plus Atezolizumab rekrutiert.

### Nierenzellkarzinom Therapiefreie Intervalle bei Therapie mit Sunitinib und Pazopanib

Um Toxizitäten für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom und Kosten für das Gesundheitssystem zu senken, wurde in der randomisierten, englischen Phase-II/III-Studie STAR die Erstlinientherapie mit Sunitinib oder Pazopanib von therapiefreien Intervallen unterbrochen [5]. Die Studie startete 2012 mit Sunitinib und wurde 2013 mit Pazopanib ergänzt. Insgesamt 919 Patienten erhielten die jeweilige Therapie kontinuierlich oder mit therapiefreien Intervallen. Es wurden median 4-5 Zyklen von 6-wöchiger Dauer in den beiden Therapiearmen mit einer von Spanne von 2 bis 9 oder 10 Zyklen gegeben. Etwa die Hälfte der Patienten mit Therapiepausen starteten nur eine Therapiepause, mehr als ein Viertel  $\geq 3$  Therapiepausen. Im Median betrug die Länge der Therapiepause 87 Tage. Bezüglich des OS wurde eine Nicht-Unterlegenheit für die Per-Protokoll-Population (HR=0,94;

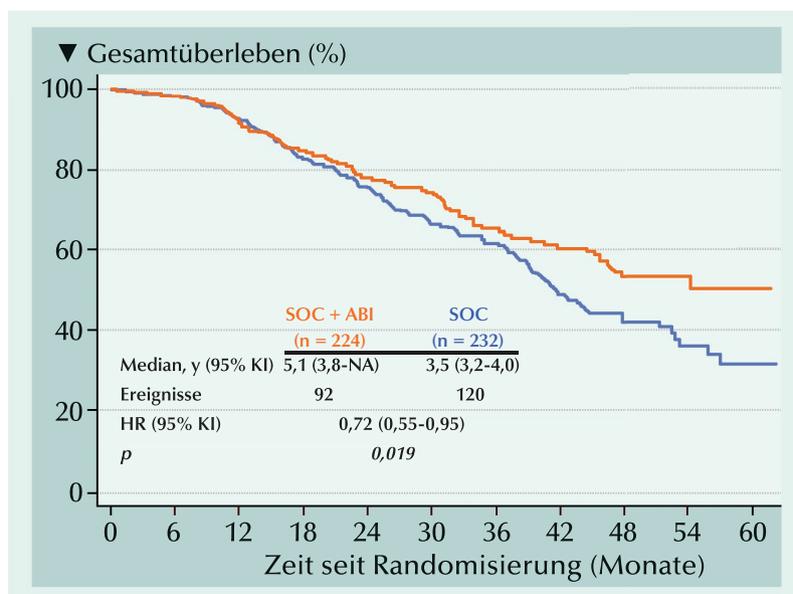


Abb. 2: PEACE-1-Studie – Gesamtüberleben in der Docetaxel-Population bei Patienten mit hoher Tumorlast. SOC, Standard of Care (Behandlungsstandard); NA, nicht abschätzbar [3].

95% KI 0,80-1,09), nicht aber für die ITT-Population (HR=0,97; 95% KI 0,83-1,12) gezeigt. Die Lebensqualität war für beide Populationen im Therapieintervall-Arm der kontinuierlichen Therapie nicht unterlegen. Nach 2 Jahren wurde eine deutliche Kostenreduktion festgestellt. Bezüglich der Zeit bis zum Therapieversagen (Tod, Krankheitsprogress, neue systemische Therapie) wurde ein signifikanter Vorteil zugunsten der Intervall-Therapie gesehen (HR=0,75). Wie erwartet, wurden in der Gruppe der Patienten mit therapiefreien Intervallen weniger häufig Nebenwirkungen aller Grade als auch klinisch relevante Nebenwirkungen berichtet.

Die Studie hat insofern an Relevanz verloren, als die meisten Patienten in der ersten Therapielinie heute mit einer Immuntherapie behandelt werden. Nichtsdestotrotz können die Ergebnisse für die Behandlung von Patienten, die für eine Immuntherapie ungeeignet sind, hilfreich sein.

### Längere Ipilimumab-freie Intervalle senken Toxizität

Mit dem Ziel, die Toxizität zu reduzieren, wurde in der 2:1-randomisierten Phase-II-Studie PRISM die Kombination von Nivolumab mit Ipilimumab in einer alternativen Dosierung von 4x1 mg/kg alle zwölf Wochen untersucht [6]. Nivolumab wurde parallel zu Ipilimumab in einer Dosierung von 3 mg/kg sowie im Ipilimumab-freien Intervall in einer Dosierung von 240 oder 480 mg alle zwei bzw. vier Wochen verabreicht. Als Kontrolle bezüglich der Sicherheit diente die Standarddosierung mit 3 mg/kg Nivolumab plus 1 mg/kg Ipilimumab, q3w, gefolgt von 480 mg Nivolumab, q4w. Für die Kontrolle der Effektivität wurde das 12-Monats-PFS-Rate mit den historischen Daten von Sunitinib verglichen.

Innerhalb der ersten 12 Monate unter Therapie traten mit dem modi-

fizierten Ipilimumab-Schedule therapieassoziierte Nebenwirkungen der Grade 3-4 bei 32,8% gegenüber 53,1% unter der Standard-Dosierung auf (Odds Ratio 0,43). Das mediane PFS lag bei 10,8 versus 9,8 Monate zwischen modifiziertem und Standard-Immun-Regime. Im Vergleich der Effektivität der modifizierten Immuntherapie mit der historischen Kontrolle (COMPARZ-Studie) wurde eine 12-Monats-PFS-Rate von 46,1% versus 39,7% ermittelt. Die Ansprechrate lag mit der modifizierten Therapie bei 45,3% und mit der Standard-Dosierung bei 35,9%. Das mediane OS war in beiden Studienarmen noch nicht erreicht. Nach 12 Monaten lebten noch 88,3 versus 83,7% der Patienten unter modifizierter versus Standard-Dosierung.

Diese Studienergebnisse einer positiven Phase-II-Studie legen die weitere Erforschung der verschiedenen Ipilimumab/Nivolumab-Regime nahe.

### Urothelkarzinom dd-MVAC ist überlegene Chemotherapie für neoadjuvante Behandlung

Die französische randomisierte Phase-III-Studie V05 VESPER hatte zum

Ziel, die beiden bereits häufig beim muskelinvasiven Blasenkarzinom (MIBC) verwendeten Chemotherapie-Regime dd-MVAC (Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin, Cisplatin) und GC (Gemcitabin, Cisplatin) miteinander zu vergleichen [7]. Eingeschlossen wurden Cisplatin-geeignete Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (ECOG PS <2) und nicht metastasierter Erkrankung für die neoadjuvante ( $\geq T2$ , N0, M0) oder adjuvante ( $> pT2$  oder  $pN+$ , M0) Behandlung mit 4 Zyklen GC alle 3 Wochen oder 6 Zyklen dd-MVAC alle 2 Wochen.

Zwischen Februar 2013 und März 2018 wurden in 28 französischen Zentren insgesamt 500 Patienten eingeschlossen. In der adjuvanten Gruppe waren 56 Patienten und in der neoadjuvanten Gruppe 437 Patienten bezüglich des PFS ausgewertet worden. Das dd-MVAC-Regime erwies sich in der neoadjuvanten Situation als überlegen. Das Risiko für einen Progress war unter dd-MVAC im Vergleich zu GC um 30% (PFS: HR=0,70;  $p=0,025$ ) und die Zeit bis zur Progression um 38% geringer (TTP: HR=0,62;  $p=0,005$ ) (Abb. 3). Für das OS wurde eine HR von 0,66 berechnet (Abb. 3). Die finalen OS-Daten stehen noch aus.

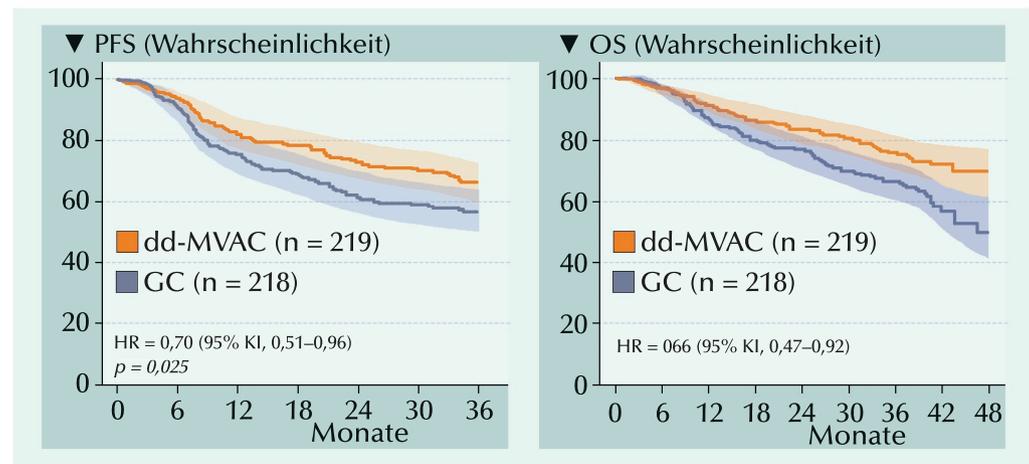


Abb. 3: V05 VESPER-Studie – Progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) bei neoadjuvanter Behandlung mit dd-MVAC versus GC [7].

### Höhere Ipilimumab-Dosierung ist effektiver

In der NABUCCO-Studie wurden in Kohorte 1 Patienten mit Urothelkarzinom im Stadium III mit Ipilimumab (3 mg/kg) gefolgt von Ipilimumab (3 mg/kg) plus Nivolumab (1 mg/kg) gefolgt von Nivolumab (3 mg/kg) behandelt und damit eine pathologisch komplette Remission (pCR) bei 46% der Patienten und eine pCR oder nicht-invasive Erkrankung (ypT0/TisN0) bei 58% der Patienten erreicht. In Anlehnung an eine vergleichbare Wirksamkeit, aber bessere Verträglichkeit der Kombination durch Reduzierung der Ipilimumab-Dosierung beim Melanom wurde in der Kohorte 2 eine optimale Dosierung der präoperativen Ipilimumab plus Nivolumab-Gabe untersucht [8]. In Kohorte 2A erhielten 15 Patienten zweimal Ipilimumab (3 mg/kg) plus Nivolumab (1 mg/kg) gefolgt von Nivolumab (3 mg/kg) und in Kohorte 2B ebenfalls 15 Patienten zweimal Ipilimumab (1 mg/kg) plus Nivolumab (3 mg/kg) gefolgt von Nivolumab (3 mg/kg). Primärer End-

punkt war das pathologisch komplette Ansprechen (ypT0 N0).

Sowohl in Kohorte 2A als auch in Kohorte 2B zog jeweils ein Patient die Einwilligung für eine Operation ohne Progress zurück und konnte somit nicht ausgewertet werden. In Kohorte 2B sprachen zudem zwei Patienten nicht auf die Therapie an und erhielten daher keine radikale Operation.

Insgesamt traten in Kohorte 2B vermindert Nebenwirkungen der Grade 3-4 auf (Kohorte 2A vs. 2B: 33% vs. 20%). Die Wirksamkeit war in Kohorte A indes besser: Ein komplettes Ansprechen zeigten 43% der Patienten in Kohorte 2A versus 7% in Kohorte 2B (ypT0/TisN0 57% versus 21%).

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerbürg

Quelle: European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress 2021, Paris und virtuell, 16.-21. Sept. 2021

### Referenzen:

- [1] Attard G, et al.: ABLe acetate plus prednisolone with or without ENZAe added to androgen deprivation therapy (ADT) compared to ADT alone for men with high-risk non-metastatic (M0) prostate cancer: Combined analysis from two comparisons in the STAMPEDE platform protocol. ESMO 2021, Abstr. #LBA4\_PR
- [2] Armstrong AJ, et al.: Final overall survival analysis from ARCHES: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of ENZAe + ADT in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). ESMO 2021, Abstr. #LBA25
- [3] Fizazi K, et al.: A phase III trial with a 2x2 factorial design in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer: Overall survival with ABLe acetate plus prednisone in PEACE-1. ESMO 2021, Abstr. #LBA5\_PR
- [4] Agarwal N, et al.: Cabozantinib in combination with atezolizumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): Results of expanded cohort 6 of the COSMIC-021 study. ESMO 2021, Abstr. #LBA24
- [5] Brown JE, et al.: STAR: A randomised multi-stage phase II/III trial of standard first-line therapy (sunitinib or pazopanib) comparing temporary cessation with allowing continuation, in the treatment of locally advanced and/or metastatic renal cancer. ESMO 2021, #LBA28
- [6] Vasudev NS, et al.: Nivolumab in combination with alternatively scheduled ipilimumab in first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma: A randomized phase II trial (PRISM). ESMO 2021, Abstr. #LBA29
- [7] Pfister C, et al.: Dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (dd-MVAC) or gemcitabine and cisplatin (GC) as perioperative chemotherapy for patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC): Results of the GETUG/AFU VESPER 05 phase III trial. ESMO 2021, Abstr. #6520
- [8] van Dorp J, et al.: High- vs low-dose preoperative ipilimumab and nivolumab in locoregionally advanced urothelial cancer (NABUCCO cohort 2). ESMO 2021, Abstr. #LBA3.



# Ihre Meinung zählt!

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

**ifak**

**Machen Sie mit!**

## Immuntherapie

# Langzeitüberleben durch Eingriff mit Immuntherapien in frühen Stadien

**D**urch die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren konnte die Prognose vieler Krebspatienten verbessert werden. Warum sich ein Eingriff mit Immuntherapien bereits in frühen Stadien lohnt, wurde bei einer Presseveranstaltung von Bristol Myers Squibb zur Jahrestagung der European Society for Medical Oncology (ESMO) diskutiert.

Die Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit immunonkologischer Substanzen liegen aus klinischen Phase-III-Studien nun bereits mit Langzeitbeobachtungen von bis zu 6,5 Jahren vor. Prof. Marc-Oliver Grimm, Jena, zeigte die 5-Jahres-Daten der Phase-III-Studie CheckMate 214 bei Patienten mit Nierenzellkarzinom. Eingeschlossen waren 1.096 Patienten, die Nivolumab plus Ipilimumab oder Sunitinib als Erstlinientherapie erhielten. Zu den Einschlusskriterien gehörte die fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung sowie eine klarzellige Komponente. Die Patienten erhielten randomisiert Nivolumab plus Ipilimumab für vier Zyklen, gefolgt von Nivolumab oder als Kontrolle Sunitinib. Primärer Studienendpunkt waren das Gesamtüberleben (OS), das progressionsfreie Überleben (PFS) und die objektive Ansprechrate (ORR) bei Patienten mit mittlerem oder hohem Rezidivrisiko.

Im Ergebnis wurde für Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko ein medianes OS von 47,0 Monaten unter Nivolumab plus Ipilimumab versus 26,6 Monate unter Sunitinib ermittelt (HR=0,68). Nach 5 Jahren lebten noch 43% versus 31% der Patienten. Auf die Studienmedikation sprachen 42% versus 27% der Patienten an. Die mediane Dauer des Ansprechens war im immunonkologischen Studienarm noch nicht erreicht und betrug 20 Monate unter Sunitinib. Das mediane

PFS lag bei 11,6 versus 8,3 Monaten (HR=0,73).

Für die gesamte Studienpopulation (ITT-Population) wurde mit Nivolumab plus Ipilimumab ebenfalls ein überlegenes Gesamtüberleben erreicht: Im Median lebten die Patienten 55,7 versus 38,4 Monate (HR=0,72), mit einer 5-Jahres-OS-Rate von 48% versus 37%. Bei 39% der Patienten vs. 32% kam es zu einem Ansprechen mit einer Dauer von median 25 Monaten im Sunitinib-Arm, während im Nivolumab-plus-Ipilimumab-Arm der Median noch nicht erreicht wurde (HR=0,49). Das PFS erreichte für die ITT-Population mit einem Median von 12,3 Monaten in beiden Therapiearmen nicht die statistische Signifikanz.

Bezüglich der Nebenwirkungen der Grade 3-4 zeigte sich die immuntherapeutische Kombinationstherapie als nicht schlechter verträglich als die Therapie mit Sunitinib (48% versus 64%). Es brachen 23% versus 13% der Patienten die Therapie mit Nivolumab plus Ipilimumab bzw. Sunitinib aufgrund von therapieassoziierten Nebenwirkungen ab.

### Vorteile durch die adjuvante Therapie

Die adjuvante Situation biete Möglichkeiten zur Optimierung der Therapie, erklärte Michele Maio, Siena (Italien). Die Standardbehandlung nach Tumorresektion ist je nach Entität derzeit die Beobachtung oder eine systemische Therapie. Das Risiko für einen Krankheitsrückfall auch nach kompletter Tumorresektion könne mit diesen Standards dennoch sehr hoch sein, so Maio. Beim Melanom (Stadium IIIB und IIIC) werden Rückfallraten bis zu 85%, beim Leberzellkarzinom bis zu 70%, beim Lungenkarzinom bis ca. 30-55%, beim muskelinva-

siven Blasenkarzinom bis zu 50% und beim Ösophaguskarzinom bei 38% der Patienten beschrieben. Der frühe Eingriff mit Immuntherapien träge auf ein intakteres Immunsystem und die Tumore sprächen möglicherweise besser auf eine Therapie an, vermutete Maio. Vorteile der adjuvanten Therapie seien die geringe Tumorlast und das Potenzial, die minimale Resterkrankung zu eradizieren. Ein neoadjuvanter Eingriff sei die früheste Behandlungsmöglichkeit und berge das Potenzial der Immunantwort auf den Tumor. Beispielhaft wurden die 14-Monats-Daten der Phase-III-Studie CheckMate 577 angeführt, in der Patienten mit reseziertem Karzinom des Ösophagus oder des gastro-ösophagealen Übergangs und Tumorresten nach neoadjuvanter Chemotherapie 2:1-randomisiert Nivolumab oder Placebo erhielten. Durch Nivolumab wurde das krankheitsfreie Überleben von 10,4 auf 22,4 Monate verlängert und das Risiko für einen Krankheitsrückfall um 33% reduziert (HR=0,67).

Bettina Ryll vom Melanoma-Patient-Netzwerk Europe wies zudem auf den hohen psychologischen Druck hin, dem Krebspatienten ausgesetzt sind. Die Angst vor einem Rückfall könne Familien zerstören, ein Arbeitsleben unmöglich machen und Krebspatienten ihre Lebensqualität nehmen. Daher sei eine möglichst frühe Behandlung wichtig, nicht nur um Leben zu retten, sondern auch, um mit der Hoffnung auf Langzeitüberleben die Lebensqualität von Krebspatienten und ihrem Umfeld zu verbessern. ◀

Bericht: Dr. Ine Schmale, Westerburg

Quelle: Media Event „What ist the potential of immunotherapy to live up to the promise of long-term survival in earlier stages of cancer?“ am 20.09.2021. Veranstalter: Bristol Myers Squibb ESMO 2021.

congress 2021  
**ESMO**  
 16-21 SEPTEMBER 2021

## Therapiewahl beim nmCRPC

Zur Therapie des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (nmCRPC) stehen drei Androgenrezeptor-Inhibitoren (ARI) zur Verfügung: Darolutamid, Apalutamid sowie Enzalutamid. Bei einem von Bayer veranstalteten Lunch-Symposium auf dem DGU-Kongress in Stuttgart diskutierten Experten, welches dieser Medikamente am wirkungsvollsten eingesetzt werden sollte.

„Als ...Urologen haben wir in jedem Stadium des Prostatakarzinoms die Aufgabe, gemeinsam mit dem Patienten die für ihn beste Wahl zu treffen“, so Prof. Peter Hammerer, Braunschweig.

In der Diagnostik des nmCRPC wird die Verdoppelungszeit des Prostata-spezifischen Antigens (PSA-DT) als Biomarker für den Krankheitsverlauf genutzt, da sie mit der Zeit bis zum Auftreten von Metastasen oder Todesfällen korreliert: Eine PSA-DT von unter 10 Monaten ist ein Indikator für ein erhöhtes Risiko, (Knochen-)Metastasen zu entwickeln, aber auch für ein hohes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko.

Die einzige Therapieoption bei nmCRPC war bis Ende 2018 die Androgendeprivationstherapie (ADT), wobei bei über der Hälfte der behandelten Patienten bildeten sich innerhalb von zwei Jahren Metastasen. Für diese Patienten wurden die ARIs entwickelt, welche zusätzlich zur ADT verordnet werden.

„Alle drei Substanzen wirken gut“, so Dr. Eva Hellmis, Duisburg, „doch sie heilen den Patienten nicht, sondern schieben das Auftreten von Metastasen um ca. zwei Jahre hinaus“.

### *Darolutamid: Seltener Interaktionen mit anderen Medikamenten*

Darolutamid (Nubeqa®) plus ADT zeigte in der Zulassungsstudie ARAMIS bei Patienten mit Hochrisiko-nmCRPC ein um 31 % reduziertes Sterberisiko, das metastasenfreie Überleben lag bei 40,4 Monaten vs. 18,4 Monaten unter Placebo. Wichtig ist, so Hammerer, bei der Gabe von ARI auch mögliche Interaktionen zu anderen Medikamenten, die Hochrisiko-nmCRPC-Patienten verordnet

werden, in Betracht zu ziehen. Darolutamid zeigte im Vergleich mit den anderen ARI-Substanzen die wenigsten Interaktionen, es gab keine Medikamenten-bedingten Abbrüche in der ARAMIS-Studie. Wichtig sind für den Patienten nicht nur die Lebensverlängerung mit möglichst wenig unerwünschten Nebenwirkungen, sondern auch der Erhalt ihrer Lebensqualität. Unter Darolutamid plus ADT vs. Placebo plus ADT gab es kaum Beeinträchtigungen des normalen Alltags, die FACT-P PCS-Zeit (Messinstrument für die physische Gesundheit) bis zur Verschlechterung (Krebsprogression) wurde sogar signifikant verbessert, ebenso die Darmsymptomatik sowie Symptome des Harntrakts. Auch kognitive Beeinträchtigungen traten in der ARAMIS-Studie kaum und nur auf Placeboniveau auf. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Fatigue und Lethargie. ◀

*Bericht: Helga Vollmer, M.A., München*

*Quelle: Satellitensymposium zum DGU 2021 „Vor der Wahl – der nmCRPC-Kandidaten-Check“ am 17.09.2021. Veranstalter: Bayer Vital.*

## DGU-Kongress 2021

### Verleihung der Ferdinand Eisenberger-Forschungsstipendien

Seit 2010 schreibt die DGU die Ferdinand Eisenberger-Forschungsstipendien aus. Die diesjährige 12. Vergabe fand beim 73. DGU-Kongress in Stuttgart statt. Das Unternehmen Janssen Deutschland unterstützt die Forschungsstipendien mit insgesamt 100.000 Euro.

Im Rahmen des Stipendienprogramms werden junge Urologen für ein Jahr von der klinischen Routine freigestellt. So bekommen sie die Möglichkeit, intensiv an einer renommierten Forschungsinstitution außerhalb der eigenen urologischen Klinik selbständig wissenschaftlich zu arbeiten. Die externen erworbenen wissenschaftlichen

und methodischen Neuerungen sollten möglichst in der jeweiligen Heimatklinik etabliert und die Ergebnisse aus den Forschungsstipendien für die Formulierung eigener Drittmittelanträge sowie den Aufbau einer eigenen Arbeitsgruppe genutzt werden.

Über die Vergabe der Stipendien entscheidet der Vorstand der DGU nach einem standardisierten Begutachtungsverfahren mit externen Fachgutachtern und Voten durch die Arbeitsgruppe urologische Forschung. In diesem Jahr geht die Förderung an zwei Bewerber:

- Dr. Lukas Lunger von der Urologischen Klinik und Poliklinik der

TU München für sein Projekt „Molekulare Gewebeanalyse bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom der Harnblase im Rahmen der RACE IT-Studie“.

- Dr. Alexander Tamalunas von der Urologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München für das Projekt „Effekte von Thalidomid und dessen Derivate auf die Kontraktion des humanen Detrusors, das Wachstum von Detrusor-Zellen und die urodynamische Regulation“. ◀

*Quelle: Janssen-Cilag*

## Alexander-von-Lichtenberg-Preis 2021: "Zukunftswerkstatt" ambulante Urologie

**D**er Alexander-von-Lichtenberg-Preis wurde in diesem Jahr an das Ärzteteam Dr. med. Christina Rathgeber und Dr. med. Christian Ratz aus Groß-Gerau für die Einführung und wissenschaftliche Evaluierung der vaginalen Lasertherapie in der Urogynäkologie verliehen. Die Auszeichnung fand auf dem 73. DGU-Kongress in Stuttgart statt.

### Das prämierte Projekt

Mit der Einführung der vaginalen Lasertherapie im Jahr 2017 war die Urologie Groß-Gerau eine der ersten urologischen Praxen in Deutschland, die die Behandlung der milden Belastungsincontinenz sowie des Urogenitalsyndroms der Menopause mit dieser Methode einführte. Unter der wissenschaftlichen Begleitung des Projekts mithilfe von Publikationen, Fachvorträgen, Fortbildungsveranstaltungen und Kongres-

sen, konnte die vaginale Lasertherapie zu einer wissenschaftlich anerkannten Behandlungsmethode avancieren, deren Therapieerfolg in der Verbesserung der Lebensqualität betroffener Patientinnen liegt. Spezielle Fortbildungen für Ärzte, Schulungen für Praxispersonal sowie Patientenvorträge auf Veranstaltungen führten zu einer größeren Nachfrage und Akzeptanz der Methode. Seit der Gründung eines eigenen Laserzentrums in der Praxis im Jahr 2019 wird dieses auch von benachbarten urologischen Praxen für die Laserbehandlung ihrer eigenen Patientinnen genutzt. Das Projekt zur „Etablierung der vaginalen Lasertherapie in der ambulanten Urologie“ ist ein Beispiel für eine Stärkung des berufspolitischen Bildes der Urologie und sorgt gleichzeitig für eine deutliche Verbesserung der Versorgung urologisch/gynäkologischer Patientinnen.

Der mit 5000 Euro dotierte Preis wurde im Jahr 2000 von der Deutschen Gesell-

schaft für Urologie, dem Berufsverband der Deutschen Urologen gemeinsam mit Takeda Pharma als originärer Qualitätspreis der niedergelassenen Urologie ins Leben gerufen. Seitdem wird er jährlich an niedergelassene Urologen vergeben, die sich um die Qualität der ambulanten Patientenversorgung in besonderer Weise verdient gemacht haben. Traditionell steht der Alexander-von-Lichtenberg-Preis für besondere Kreativität, außergewöhnliches Engagement sowie für wissenschaftliches Knowhow und medizinische Evidenz in der ambulanten Urologie. Die Initiatoren legen besonderen Wert bei den Bewerbungen auf zukunftsorientierte Konzepte, die das Besondere und Außergewöhnliche in der täglichen Arbeit mit den Patienten deutlich machen und damit die Idee von einer medizinisch hervorragenden und sozial verantwortlichen Patientenversorgung präsentieren. ◀

Quelle: DGU

## urologen.info

19. Jahrgang 2021

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

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

### Herausgeber:

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

### Redaktion:

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

### Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

### Ständige Mitarbeiter:

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

### Verlag:

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

### IT-Technik:

D. Machein  
[www.securait.de](http://www.securait.de)

### Wissenschaftlicher Beirat:

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

Druckauflage: 4 600



### Lektorat:

Martin Werner

### Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadaten vom 01.01.2021

### Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

### Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

### Abonnement:

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

### Hinweis

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

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

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

ISSN: 2196-4874

Anzeige