

ÖGU Aktuell ehemals NÖGU

EUR 7,- Jahrgang 1/2022 ISSN 2791-5131 Österreichische Post AG, MZ 10Z038731M, Retouren an PF 555, 1008 Wien, Universimed CMC GmbH, Markgraf-Rüdiger-Straße 6-8, 1150 Wien

1/2022

JOURNAL CLUB

**Wichtige rezente Studien
präsentiert von der
Urologie der MUW**

ÖGU AKTUELL – PODCAST

**Prim. Lukas Lusuardi
im Gespräch mit
Prim. Stephan Hruby**

KONGRESSE

**Neues von
ASCO GU,
ESSM und CEM22**

© iStockphoto.com/gan chaonan

HAUPTTHEMA

Benigne Prostatahyperplasie





URO

DuTamsul®

Dutasterid Genericon®

Finasterid Genericon®

Tamsu® Genericon

Tamsulosin Genericon®

Doxazosin Genericon®

MULTIprosti®

LOGISCH

MULTIprosti® ist ein Nahrungsergänzungsmittel. © Olena Yakobchuk/Shutterstock.com, 2022_04_BPHTherapeutika_ÖGU_01





Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,

Sie halten nun die erste Ausgabe von ÖGU Aktuell, dem Nachfolger der NÖGU als des offiziellen Organs der ÖGU, in Händen. Über die Hintergründe des Verlags- und Titelwechsels wurden Sie mehrfach informiert und wir – als Herausgeber – möchten darauf nicht mehr eingehen. Wir werden in diesem neuen Format eine Symbiose aus den altbewährten Inhalten der NÖGU wie den diversen Berichten aus der ÖGU und einem wissenschaftlichen Hauptthema sowie verschiedenen neuen Aspekten wie Kongresszusammenfassungen, Interviews und Journal Clubs versuchen. Zusätzlich werden wir verstärkt auf die neuen Medien setzen. Wir möchten uns an dieser Stelle nochmals ausdrücklich beim vermed Verlag für die jahrzehntelange fruchtbare Zusammenarbeit bedanken.

Wir erleben derzeit drei große Krisen: die Klimakrise, die Corona-Pandemie und den Krieg in der Ukraine. Jede einzelne wäre eine Mammutaufgabe für die Gesellschaft/Menschheit, im Triplet erscheinen diese drei fast unbewältigbar und werden uns alle noch sehr lange massiv fordern.

Nur ein Gedanke zur urologischen Versorgung in den letzten zwei Jahren der Pandemie:

„Unsere onkologischen Patienten konnten wir immer operieren“

Diskutiere ich mit meinen Kollegen über die Versorgungssituation an ihren Abteilungen während der letzten zwei Jahre, so kommt nahezu reflexartig der o. a. Satz – suggerierend, dass die urologische Versorgung halbwegs gesichert ist, wenn nur die onkologischen Fälle chirurgisch versorgt werden können. Ich denke, dass dieses Zitat eine Missinterpretation der Versorgungssituation und auch der Dringlichkeit und Evidenz darstellt.

Keine Frage, ein blutender Harnblasentumor, ein invasives Urothelkarzinom oder ein großer Nierentumor bedürfen einer umgehenden Therapie innerhalb von wenigen Wochen. Ganz anders sieht es aber bei kleineren Nierentumoren oder lokoregionären Prostatakarzinomen aus (wovon die Mehrzahl der chirurgisch zu therapierenden onkologischen Patienten betroffen ist). Eine rezente Arbeit aus dem *Journal of Urology* zeigte, dass selbst bei High-Risk-Prostatakarzinompatienten eine Verzögerung der Therapie im Sinne einer radikalen Prostatektomie von 12 Monaten keinen negativen Effekt auf relevante Endpunkte hat.

Unter dem Dogma der onkologischen Versorgung wurden und werden andere Erkrankungen, wie die Nephrolithiasis oder die untere Harntraktdysfunktion, insuffizient versorgt, d. h., es wird ein DJ-Katheter oder ein Dauerkatheter eingelegt und der Patient dann – nicht selten – seinem Schicksal überlassen. Zum Teil bekommen die Patienten gar keinen Termin zur definitiven chirurgischen Sanierung. Ich bin aber sicher, dass ein Prostatakarzinom Gleason 3+4 oder ein 4 cm großer Nierentumor terminisiert werden. Mehrfach habe ich solche Patienten mit liegendem DK oder DJ in unserer Ambulanz gesehen. Ich frage provokant: Was ist wichtiger für unsere Gesellschaft: ein Prostatakarzinom Gleason 7 (4+3) bei einem 72-jährigen Patienten vordringlich radikal zu prostatektomieren (diesen Tumor kann man ohne Weiteres auch 6–12 Monate später operieren) oder einen jüngeren Steinpatienten rasch steinfrei zu bekommen, damit dieser wieder in den Arbeitsprozess eingegliedert werden kann?

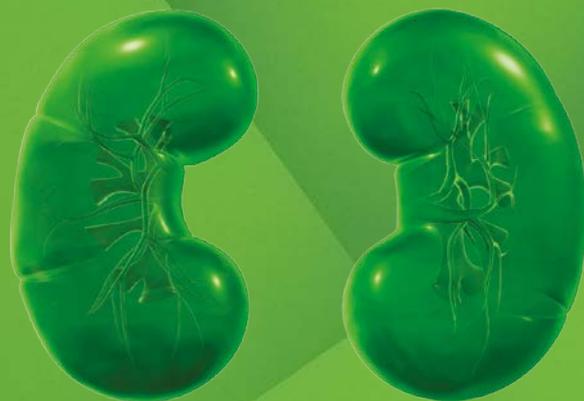
Ähnliches gilt für Patienten mit Dauerkatheter, die aufgrund von Schmerzen ihrem Beruf nicht nachgehen können. Ich möchte hier nicht „im Berufsleben stehend“ versus „Pensionist“ gegeneinander ausspielen, aber unter dem Dogma „Alles für unsere onkologische Patienten“ wird auf die anderen Entitäten zum Teil vergessen, daher möchte ich mit diesen Zeilen dafür sensibilisieren.

So wie die meisten Mitarbeiter im Gesundheitswesen, empfinde ich diese rezente Omikronwelle als die anstrengendste und belastendste, wohl weil wir nach zwei Jahren Pandemie und Arbeiten im Dauerkrisenmodus ziemlich erschöpft sind. Ich denke, wir alle leisten Großartiges für unsere Patienten und darauf dürfen wir sehr stolz sein. Und im Großen und Ganzen hat die urologische Versorgung in Österreich bis dato ganz gut geklappt.

Ich wünsche Ihnen nun viel Freude beim Lesen der ersten Ausgabe von ÖGU Aktuell. Feedback, Kommentare, Kritik, Verbesserungsvorschläge bitte gerne jederzeit an die beiden Herausgeber senden.

Liebe Grüße

Prim. Univ. Prof. Dr. Stephan Madersbacher
Co-Herausgeber, ÖGU Aktuell



KEYTRUDA® bei der adjuvanten Therapie des Nierenzellkarzinoms:

Die erste zugelassene Immuntherapie für die Behandlung geeigneter RCC-Patienten nach Nephrektomie.*

KEYTRUDA® beim metastasierten Nierenzellkarzinom:

Mit **KISPLYX®**** oder mit **AXITINIB.*****

* KEYTRUDA® ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei Erwachsenen zugelassen.

** KEYTRUDA® ist in Kombination mit Lenvatinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt.

*** KEYTRUDA® ist in Kombination mit AXITINIB zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt.

Bitte beachten Sie vor der Verordnung von KEYTRUDA® die vollständige, aktuelle Fachinformation.

Bitte beachten Sie vor der Verordnung von KEYTRUDA® und KISPLYX® die vollständigen, aktuellen Fachinformationen.

Fachkurzinformationen siehe Seite 70–71.

BENIGNE PROSTATAHYPERPLASIE

9 Die chirurgische Therapie des benignen Prostatasyndroms 2022

L. Lusuardi, Salzburg
 M. Sieberer, Salzburg



10 Wissen wir bereits alles über die medikamentöse BPH/LUTS-Therapie?

S. Madersbacher, Wien



14 Besondere Herausforderung Die Chirurgie der benignen Prostataobstruktion (BPO) unter Antikoagulation

S. Deiningner, Salzburg



18 Innovative minimal invasive Therapieoption beim benignen Prostatasyndrom (BPS)

Die konvektive Wasserdampfablation mit dem Rezum-System

M. Horetzky, Salzburg



22 Neue Option in der Therapie der benignen Prostatahyperplasie

Ersetzt die Aquablation der Prostata bald die TUR-P?

A. Gusenleitner, Linz
 W. Loidl, Linz



24 HoLEP, BipoleP, ThuLEP, GreenLEP Endoskopische Prostataenukleation – Goldstandard ab 100 ccm?

M. Abenhardt, Salzburg



AUS DER ÖGU

26 Die Seite des Präsidenten

S. Krause, Linz



27 Die Seite des Generalsekretärs

A. Ponholzer, Wien



28 Arbeitskreis der AssistenzärztInnen der Österreichischen Gesellschaft für Urologie (AAÖGU)

Erste Zwischenbilanz aus dem AAÖGU und geplante Projekte 2022

D. Oswald, Salzburg
 L. Steinkellner, Linz



30 Neue Hybrid- und Online-Fortbildungsformate

Neues aus der Fortbildungskommission

H. Fajkovic, Wien



31 Kollaboration: AGO/WAAGO & ÖGU „Masterclass in Clinical Cancer Research“

Impressum

Herausgeber: Österreichische Gesellschaft für Urologie und Andrologie (ÖGU); Editor: Prim. Univ.-Prof. Dr. Stephan Madersbacher, Wien, E-Mail: stephan.madersbacher@gesundheitsverbund.at; Co-Editor: Prim. Priv.-Doz. Dr. Stephan Hruby, Zell am See, E-Mail: stephan.hruby@tauernklinikum.at. Medieninhaber: Universimed Cross Media Content GmbH, Markgraf-Rüdiger-Straße 6–8, 1150 Wien. office@universimed.com. Geschäftsführung: Dr. Bartosz Chlap, MBA. Tel.: +43 1 876 79 56. Fax: DW 20. Chefredaktion: Christian Fexa. E-Mail: christian.fexa@universimed.com. Projektleitung: Barbara Vogler-Hemzal. E-Mail: barbara.vogler-hemzal@universimed.com. Grafik: Margit Schmid. Lektorat: DI Gerlinde Hinterhölzl, Dr. Patrizia Maurer, Mag. Sabine Wawerda. Druck: Print Alliance HAV Produktions GmbH, 2540 Bad Vöslau. Artikel mit grauer Hinterlegung sind im Sinne des Österreichischen Mediengesetzes § 26 als Werbung, Promotion oder entgeltliche Einschaltung zu verstehen. Gerichtsstand: Wien. Offenlegung nach § 25 MedienG: www.universimed.com/impressum.

Bezugsbedingungen Abonnement: Bestellung bei Universimed oder unter www.universimed.com. Jahresabo EUR 16,50, Einzelheft EUR 7,- inkl. MwSt. und Versand innerhalb von Österreich; im Ausland zzgl. Versandkosten. Das Medium *Urologik* ist für den persönlichen Nutzen des Lesers konzipiert und beinhaltet Informationen aus den Bereichen Expertenmeinung, wissenschaftliche Studien und Kongresse sowie News. Namentlich gekennzeichnete Artikel und sonstige Beiträge sind die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des Verfassers und müssen daher nicht mit der Meinung der Redaktion und des Herausgebers übereinstimmen. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Mit der Übergabe von Manuskripten und Bildern gehen sämtliche Nutzungsrechte in Print und Internet an Universimed über. Für unverlangt eingereichte Manuskripte und Bilder übernimmt Universimed keine Haftung. Hinweise: Für die Preisangaben sowie Angaben zu Diagnose und Therapie, insbesondere Dosierungsanweisungen und Applikationsformen, kann seitens der Redaktion keine Garantie/Haftung übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen (z.B. Austria-Codex) auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Geschützte Warenzeichen werden nicht in jedem Fall kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um ein nicht geschütztes Produkt handelt. Mit der Übergabe von Manuskripten und Bildern gehen sämtliche Nutzungsrechte in Print und Internet an Universimed über. Copyright: Alle Rechte, insbesondere auch hinsichtlich sämtlicher Artikel, Grafiken und Fotos, liegen bei Universimed. Nachdruck oder Vervielfältigung, Verbreitung, Zurverfügungstellung, Vortrag, Vorführung, Aufführung, Sendung, Vermietung, Verleih oder Bearbeitung – auch auszugsweise – nur mit ausdrücklicher schriftlicher Genehmigung durch den Herausgeber. Die wiedergegebene Meinung deckt sich nicht in jedem Fall mit der Meinung des Herausgebers, sondern dient der Information des Lesers. Die am Ende jedes Artikels vorhandene Zahlenkombination (z.B.: ■1605) stellt eine interne Kodierung dar. Geschlechterbezeichnung: Um die Lesbarkeit der Informationen zu erleichtern, wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils männliche und weibliche Personen gemeint.

XTANDI™*

FRÜH starten –
LÄNGER GUT leben!¹**

ZUGELASSEN IN: ^{*1}

mHSPC

Hochrisiko
nmCRPC

asympt./mild sympt.
mCRPC



Ab 1.2.2022 RE1#
Gelbe Box in mHSPC & mCRPC

*XTANDI™ ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Männer mit:¹

- metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT).
- nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (castration-resistant prostate cancer, CRPC).
- metastasiertem CRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist.
- metastasiertem CRPC, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet.

rPFS Verlängerung: **2,3,4 Lebensqualität Daten: **5,6,7**

#erstattet in Gelber Box RE1 für mHSPC, mCRPC, EKO 02/2022

Fachkurzinformation siehe Seite 7

Literatur

1. XTANDI™ (Enzalutamid), Fachinformation. [aktuelle Version]. 2. Armstrong AJ et al. J Clin Oncol 2019; 37(32): 2974-86. 3. Beer TM et al. Eur Urol 2017; 71: 151-4. 4. Hussain M et al. N Engl J Med 2018; 378(26): 2465-74. 5. Lortet Y et al. Lancet Oncol 2015; 16: 509-21 6. Tombal B et al. Lancet Oncol 2019; 20: 556-69 7. Stenzl A et al. European Urology 78 (2020) 603 – 614

UROLOGIE IN ÖSTERREICH

- 32 Im Gespräch mit Univ.-Prof. Dr. Sascha A. Ahyai
„Täglich Neues lernen und sich entwickeln“
 S. A. Ahyai, Graz



- 34 Europäisches Referenznetzwerk für seltene
 Erkrankungen (ERN)
Kinderurologie des Ordensklinikums Linz
Vollmitglied des ERN – eUROGEN
 J. Oswald, Linz



- 36 Studie sucht Patient – Patient sucht Studie

JOURNAL CLUB

- 40 **Journal Club: erstellt von der Medizinischen**
Universität Wien
 S. F. Shariat, Wien



ASCO GU 2022

- 45 Urologische Tumoren
Neue Daten zu zielgerichteten Therapien in Kombination

- 48 Neue Daten vom ASCO GU 2022
Wie wird sich das Management des
Nierenzellkarzinoms verändern?
 M. Schmidinger, Wien



ESSM-KONGRESS 2022

- 54 Kongress der European Society for Sexual Medicine
Testosteron, Penisgröße und Peyronie-Krankheit –
Sexualmedizin State of the Art

- 57 Low-intensity extracorporeal shock wave therapy – Li-ESWT
Gute Wirksamkeit der Stoßwellentherapie bei erektiler
Dysfunktion

CENTRAL EUROPEAN UROLOGY MEETING

- 58 Testosteronsubstitution bei bestimmten Indikationen möglich
Testosteron und Prostatakarzinom – ein Dogma wackelt

- 60 Präzisionschirurgie – auf dem Weg von der
 Forschung in die Praxis
„Die Grenzen des Tumors erkennbar machen“
 A. Stenzl, Tübingen



- 62 Seltene Tumoren in der Uroonkologie
Tumoren der Nebenniere von harmlos bis
extrem bösartig
 M. Remzi, Wien



- 65 Neue Techniken zur Therapie der Urolithiasis
Einweg-Ureteroskope und innovative Laser zur Therapie
der Urolithiasis

AUS DER INDUSTRIE

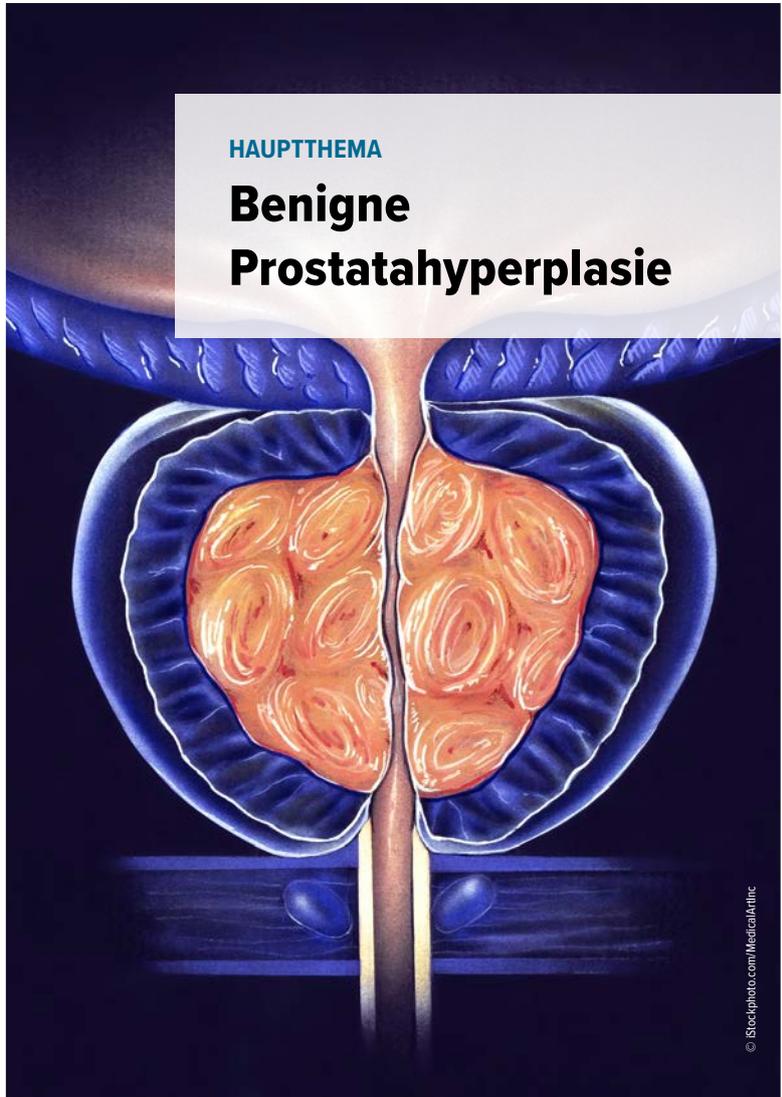
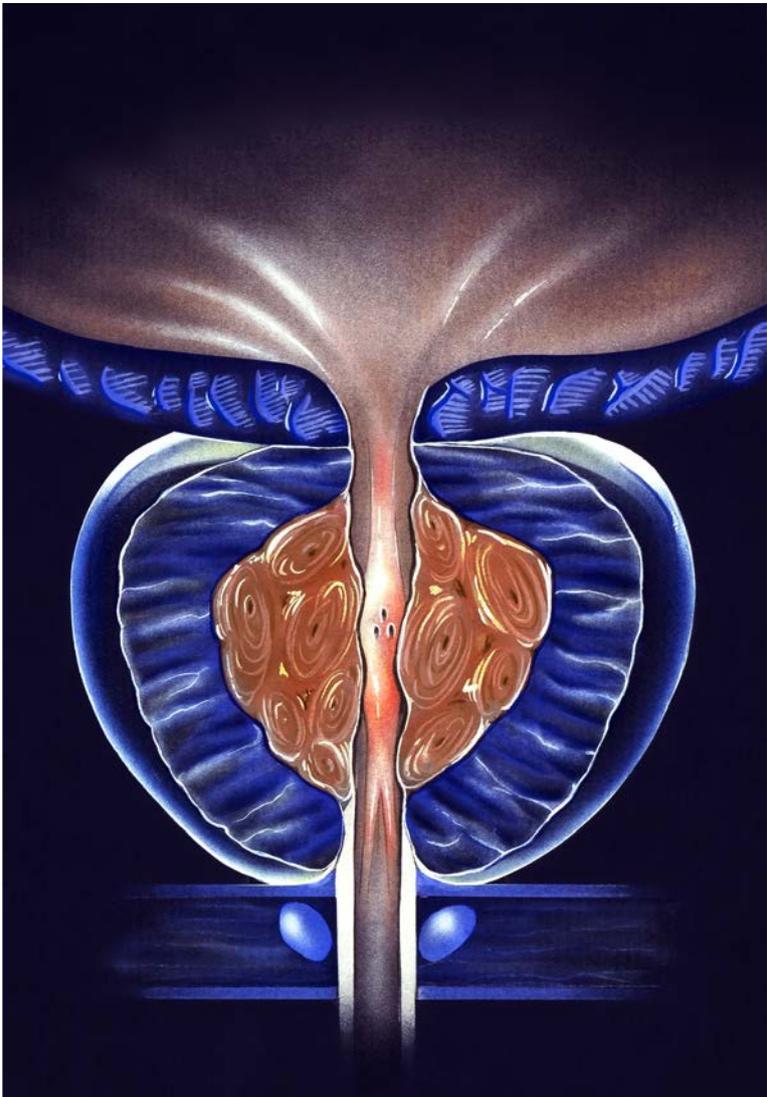
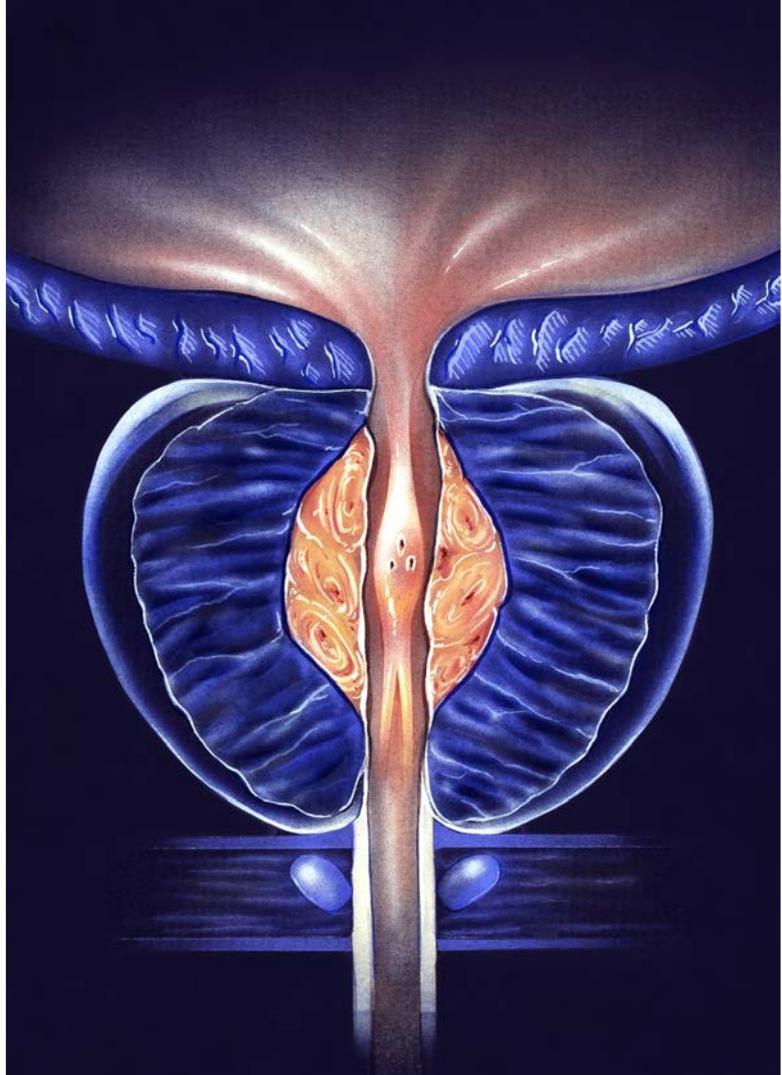
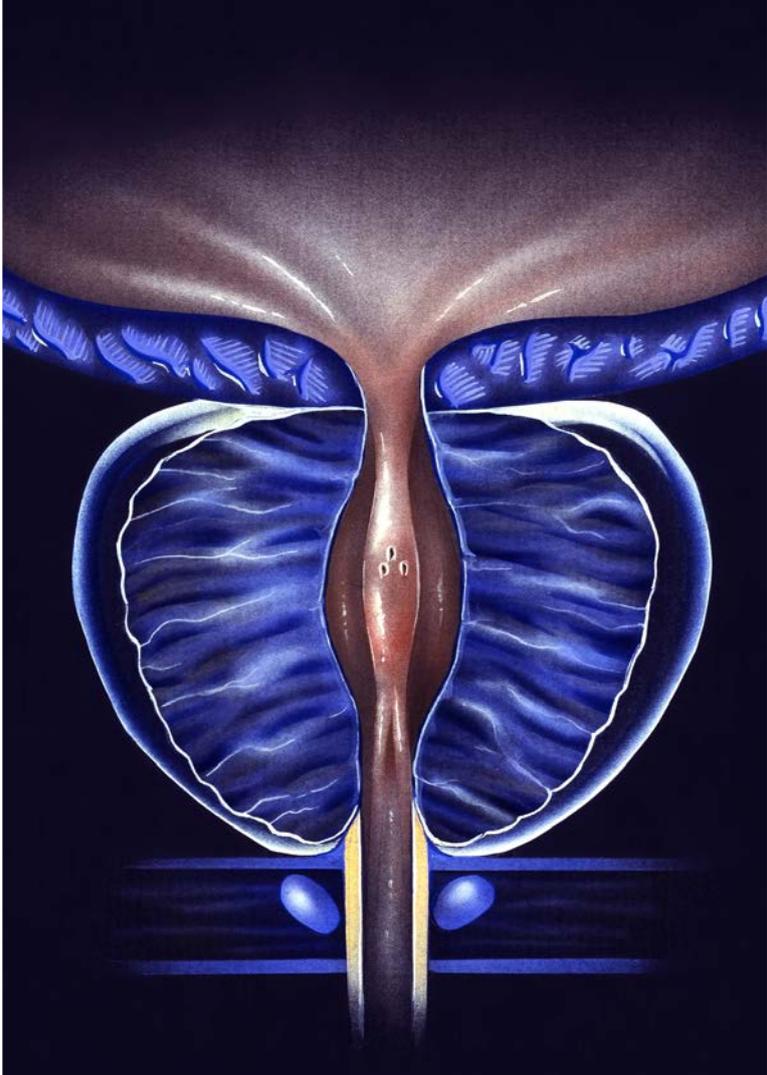
- 68 Hormonsensitives, metastasiertes Prostatakarzinom (mHSPC)
Netzwerk-Metaanalysen zeigen hohen Stellenwert von
Enzalutamid bei mHSPC

NEWS

- 27 Termine

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 6 und Artikel auf Seite 68

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Xtandi 40 mg Filmtabletten; Xtandi 80 mg Filmtabletten 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Xtandi 40 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 40 mg Enzalutamid. Xtandi 80 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 80 mg Enzalutamid. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Hypromelloseacetatsuccinat, Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat; Tablettenüberzug: Hypromellose, Talkum, Macrogol (8000), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172) 3. ANWENDUNGSGEBIETE: Xtandi ist angezeigt: • zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC), • zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (castration-resistant prostate cancer, CRPC) (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC), • zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem CRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC), • zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem CRPC, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet. 4. GEGENANZEIGEN: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der SmPC genannten sonstigen Bestandteile. Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden können (siehe Abschnitte 4.6 und 6.6 der SmPC). 5. PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE: Hormonantagonisten und verwandte Mittel, Antiandrogene, ATC-Code: L02BB04. 6. INHABER DER ZULASSUNG: Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Niederlande 7. VERTRIEB IN ÖSTERREICH: Astellas Pharma Ges.m.b.H., Donau-City-Straße 7, A-1220 Wien, Tel: +43 1 877 26 68, E-Mail: office.at@astellas.com 8. STAND DER INFORMATION: 04-2021 9. ABGABE: Rezept- und apothekenpflichtig. „Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft, Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.“



HAUPTTHEMA

Benigne Prostatahyperplasie



L. Lusuardi, Salzburg
M. Sieberer, Salzburg

Die chirurgische Therapie des benignen Prostatasyndroms 2022

Die Zunahme der Inzidenz des benignen Prostatasyndroms (BPS) ist unter anderem auch auf die demografische Entwicklung in der westlichen Welt zurückzuführen. Wenn konservative Therapien versagen, sind operative Maßnahmen indiziert, um Folgeschäden für den Patienten zu vermeiden. Dabei sind endoskopische transurethrale Enukleationsverfahren (EEP) und speziell die Holmiumlaser-Enukleation der Prostata (HoLEP) als etablierte und sichere Methoden geeignet.

Der bisherige Goldstandard ist die mono- oder bipolare transurethrale Resektion der Prostata (TUR-P). Sie ist weiterhin das am weitesten verbreitete Verfahren im deutschsprachigen Raum.

Steigende Zahlen

Die Inzidenz des benignen Prostatasyndroms (BPS) steigt mit zunehmenden Lebensalter der Männer. Etwa 60–70% der über 70-jährigen und bis zu 90% der über 80-jährigen Männer sind davon betroffen. Sowohl bei Miktionsbeschwerden des unteren Harntraktes („lower urinary tract symptoms“, LUTS) als auch bei Operationen im oberen und unteren Harntrakt sind ältere Männer häufig betroffen, und Interventionen gehen mit hoher Morbidität einher. Speziell beim betagten Patienten, der aufgrund einer Harnretention eine Behandlung anstrebt, ist ein geriatrisches Assessment notwendig.

Chirurgische Optionen

Welches chirurgische Prozedere durchgeführt werden kann, hängt davon ab, ob eine Vollnarkose oder eine Spinalanästhesie beim Patienten möglich sind. Neue minimal invasive Verfahren zielen speziell auf diese immer größere Gruppe von Patienten ab, die lediglich in örtlicher Betäubung behandelt werden können. Zur Beurteilung des Risikos eines radikalen operativen Vorgehens sollten beim älteren Patienten nicht nur das Alter alleine, sondern vor allem auch die damit verbundene Lebenserwartung, Begleitmedikation sowie Multimorbidität herangezogen werden.

Etwa 50% der Männer über 50 Jahre sind sexuell aktiv, und der Erhalt der Sexualität ist ein wichtiger Aspekt ihrer Lebensqualität. Eine Ejakulationsstörung zählt zu den häufigsten Nebenwirkungen der instrumentellen BPS-Therapie und galt über Jahrzehnte als Maßstab für eine gut ausgeführte komplette TURP. Heutzutage gibt es mehrere Verfahren zum Erhalt

PODCAST

ÖGU Aktuell
im Gespräch mit

Prim. Univ.-Prof. Dr. Lukas Lusuardi
Universitätsklinikum für Urologie,
Paracelsus Medizinische Universität Salzburg,
Salzburger Landeskliniken

Das Gespräch führte
Prim. Univ.-Doz. Dr. Stephan Hruby
Co-Herausgeber ÖGU Aktuell

Prim. Lukas Lusuardi erklärt im **Podcast**, was ihm in der Urologie wichtig ist und erzählt auch Persönliches. ▶ www.universimed.com/oegu-podcast

der antegraden Ejakulation. Einige Techniken werden auf den folgenden Seiten zum aktuellen Hauptthema in ÖGU Aktuell, der Therapie des benignen Prostatasyndroms, von verschiedenen Autoren erläutert.

Die breite Palette an therapeutischen Optionen ermöglicht heute eine individualisierte minimal invasive oder chirurgische Therapie des BPS, welche unter anderem Patientenwünsche, anatomische oder urodynamische Faktoren oder generell den physischen Zustand des Patienten berücksichtigt. Die Zeit der „One therapy fits all“-Strategie für BPS-Patienten ist definitiv vorbei.

Wir danken allen Autoren für ihre Arbeit und wünschen allen Lesern viel Freude beim Lesen der Artikel!

Prim. Univ.-Prof. Dr. **Lukas Lusuardi**
Dr. **Manuela Sieberer**
Universitätsklinikum für Urologie
Paracelsus Medizinische Universität Salzburg
Salzburger Landeskliniken
E-Mail: l.lusuardi@salk.at

■06



Wissen wir bereits alles über die medikamentöse BPH/LUTS-Therapie?

Auch zwei Jahrzehnte nach der Einführung von 5 α -Reduktasehemmern und α 1-Adrenozeptor-Antagonisten ergeben sich praxisrelevante neue Daten zu deren erwünschten und unerwünschten Wirkungen. Diese ermöglichen eine individuellere medikamentöse BPH/LUTS-Behandlung, machen aber die Nutzen-Risiko-Abwägung komplizierter.

Seit vielen Jahren werden zur medikamentösen Behandlung von benigner Prostatahyperplasie/„lower urinary tract syndrome“ (BPH/LUTS) Wirkstoffe aus der Gruppe der α 1-Adrenozeptor-Antagonisten (α -Blocker) oder der 5 α -Reduktasehemmer (5ARI) als Mono- oder Kombinationstherapie eingesetzt.^{1,2} Seit einigen Jahren ist auch der primär aus der Behandlung der erektilen Dysfunktion bekannte Phosphodiesterase-Typ-5-Hemmer (PDE-5-Hemmer) Tadalafil in der Indikation BPH/LUTS zugelassen.^{1,2} Zunehmend wird auch die Behandlung von Symptomen der überaktiven Harnblase bei BPH/LUTS-Patienten erkannt, meist in Form der Kombination aus α -Blocker mit Antimuskarinikum und/oder Mirabegron. Diesbezüglich sei auf die entsprechenden Behandlungs-Algorithmen der Leitlinien verwiesen.¹ Die wesentlichen Strata in den Entscheidungsbäumen sind:

1. die Beeinträchtigung der Lebensqualität,
2. das Vorhandensein einer dominanten/isolierten Nykturie,
3. Dominanz von Harndrangsymptomen,
4. das Prostatavolumen.^{1,2}

Dieses Manuskript ist – in wesentlichen Teilen – eine Zusammenfassung/Modifikation eines kürzlich von Prof. Martin Michel und mir verfassten Übersichtsartikels für das Journal „Aktuelle Urologie“.²

α -Blocker und ...

Demenz

In der Analyse einer großen Datenbank aus den USA war die Einnahme des weltweit am häufigsten verschriebenen α -Blockers Tamsulosin relativ zu gematchten Männern ohne BPH-Diagnose assoziiert mit einer moderaten Erhöhung des Risikos, innerhalb von knapp 2 Jahren eine Demenzdiagnose

zu erhalten: 31,3 vs. 25,9 Fälle pro 1000 Personenjahre, relatives Risiko (RR) 1,17 (CI: 95%: 1,14–1,21);³ für andere α -Blocker wie Alfuzosin, Doxazosin oder Terazosin oder für die 5ARI fand sich eine solche Assoziation nicht.³ Dieser Befund ist ernst zu nehmen, weil experimentelle Befunde existieren, nach denen die Stimulation von α 1-A-Adrenozeptoren im Gehirn einen antidementiven Effekt haben könnte.² Ein Jahr später konnte eine andere Arbeitsgruppe eine Assoziation von Tamsulosin und neuen Demenzdiagnosen in einer großen koreanischen Datenbank allerdings nicht bestätigen.⁴ Eindeutige Erklärungen für diese widersprüchlichen Befunde gibt es nicht, aber es drängt sich ein Verdacht auf: Die koreanischen Forscher hatten alle Patienten mit anticholinergen Komedikationen ausgeschlossen, die amerikanischen nicht. Da Tamsulosin bei Männern mit BPH/LUTS der mit Abstand häufigste Kombinationspartner für ein Anticholinergikum ist und fast alle Anticholinergika (mögliche Ausnahme Trosipiumchlorid) das Risiko für eine Demenz erhöhen, könnte der Ausschluss dieser Patienten den Unterschied zwischen den beiden Analysen erklären.^{2,5} Mögliche alternative Erklärungsansätze beruhen auf der unterschiedlichen Dosierung von Tamsulosin (USA: 0,4–0,8 mg/d, Korea 0,2 mg/d) sowie auf genetischen Unterschieden.²

Fazit

Ob die Einnahme von α -Blockern das Demenzrisiko erhöht und ob solche unerwünschte Wirkungen spezifisch für eine Substanz sind, kann also noch nicht abschließend beurteilt werden.² Auf Anzeichen einer sich verschlechternden kognitiven Funktion sollte unter laufender medikamentöser BPH/LUTS-Behandlung verstärkt geachtet werden.²

KEYPOINTS

- Es besteht eine kontrover-sielle Datenlage zu möglichen ZNS-Nebenwirkungen von BPH/LUTS-Präparaten.
- Die Existenz des Post-Finasterid-Symptoms ist umstritten, 5ARI sind mit keinem erhöhten Mammakarzinomrisiko assoziiert.
- Verschiedene Formen der Kombinationsbehandlung sind etabliert.
- Die medikamentöse BPH/LUTS-Therapie wird durch innovative, minimal invasive Methoden herausgefordert.

Nykturie

Die Nykturie gehört zu den Symptomen bei BPH/LUTS, die einen besonders hohen Leidensdruck verursachen, insbesondere wenn sie mit zwei oder mehr Episoden pro Nacht auftritt.^{2,6} Die Behandlung mit klassischen BPH/LUTS-Therapeutika wie α -Blockern oder ARI hat relativ zu Placebo nur eine geringe Wirksamkeit.^{2,6} Eine Hypothese, warum die Nykturie deutlich schlechter auf α -Blocker anspricht als andere BPH/LUTS-Symptome, ist, dass die Nykturie multifaktorieller Genese ist, zu deren möglichen Ursachen auch nicht urologische Krankheiten wie Diabetes, Herzinsuffizienz oder Schlafapnoe oder Lebensstilfaktoren wie Alkoholkonsum oder eine generell hohe Flüssigkeitszufuhr zählen.^{2,6}

Fazit

Es könnte sein, dass eine ansonsten wirksame Behandlung von BPH/LUTS die Nykturie nur gering beeinflusst, weil in der Gesamtheit der Patienten BPH/LUTS nur eine Teilursache der Nykturie ist. Bei Vorliegen einer nächtlichen Polyurie, entsprechendem Leidensdruck und Fehlen von Kontraindikationen sollte aber eine Behandlung mit Desmopressin (bei engmaschiger Laborkontrolle) erwogen werden.²

5 α -Reduktasehemmer und ...

Post-5ARI-Syndrom

Auch für den Einsatz von 5ARI haben sich neue Sicherheitsbedenken ergeben. Nachdem erste Hinweise schon vor ca. 20 Jahren auftauchten, haben verschiedene Studien der letzten Jahre gezeigt, dass es nach Einsatz dieser Medikamente zum sogenannten Post-Finasterid-Syndrom kommen kann; da das Risiko bei Verwendung von Dutasterid ähnlich hoch zu sein scheint,² sollte es korrekterweise Post-5ARI-Syndrom heißen. Es umfasst Veränderungen der Sexualfunktion, Psyche und Kognition. Interessanterweise wird das Post-5ARI-Syndrom vor allem bei jüngeren Männern beschrieben, die 1 mg Finasterid in der Indikation Alopezie einnahmen. Viele klinische Studien zum Post-ARI-Syndrom sind jedoch von geringer wissenschaftlicher Qualität.^{7,8}

Fazit

Ob das Post-5ARI-Syndrom tatsächlich als eigenständiges klinisches Syndrom existiert, wie relevant dieses Syndrom bei BPH/LUTS-Patienten ist und wie es genau zu definieren ist, bleibt umstritten.

Depression und Demenz

Allerdings weisen verschiedene Befunde auf einen Zusammenhang zwischen Einnahme von 5ARI und zentralnervösen Symptomen wie Depression oder Demenz hin. Eine große kanadische Kohortenstudie berichtete, dass das RR für eine Depression bei Verwendung von 5ARI nahezu verdoppelt war (1,94 [1,73–2,16]);⁹ auch ein geringfügig erhöhtes Risiko für Demenz fand sich in dieser Datenbank.¹⁰ Das Risiko war im ersten Jahr der Behandlung am höchsten, trat aber überraschenderweise oft erst nach Absetzen des 5ARI auf.^{9,10} Allerdings gibt es auch andere Befunde: In einer Analyse der US-amerikanischen Veteran-Affairs-Datenbank wurde eine Assoziation von Erstverschreibung eines 5ARI mit einer nachfolgenden Depressionsdiagnose nicht bestätigt (RR: 0,84 [CI: 95%: 0,80–0,89]);¹¹ sehr ähnliche Ergebnisse zeigten sich, wenn statt 5ARI α -Blocker untersucht wurden (RR: 0,87 [CI 95%: 0,84–0,90]).¹¹ Die Autoren schlussfolgerten, dass die Gabe eines 5ARI nicht mit einem erhöhten Risiko für eine Depression einhergeht.¹¹ Da Suizid eine Folge von Depression sein kann, wurde auch untersucht, ob die Verwendung von

5ARI mit einem erhöhten Suizidrisiko assoziiert ist.¹² Dies wurde in einer Populationsbasierten Studie aus Korea nicht bestätigt (RR: 1,02 [CI: 95%: 0,70–1,48]); allerdings zeigt das weite Konfidenzintervall, dass diese Studie eine klinisch relevante Risikoerhöhung nur bedingt ausschließen kann.¹² Insgesamt wird das Auftreten einer Depression durch viele Faktoren beeinflusst, was eindeutige Zuordnungen erschwert. Insbesondere die kanadischen Forscher waren in dieser Hinsicht aber sehr sorgfältig, da sie die Kontrollen basierend auf 44 Kovariablen gematcht hatten.^{11,12} Das Risiko für eine Depression unter bzw. nach Verwendung von 5ARI hat mechanistische Plausibilität, da es auch in Tierversuchen beobachtet wird.²

Fazit

Der Einsatz von 5ARI sollte bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Demenz oder Depression oder mit bereits eingeschränkter kognitiver Funktion kritisch gegen die zu erwartenden positiven Wirkungen abgewogen werden, insbesondere da der Einsatz von 5ARI prinzipiell von einer Langzeitverwendung ausgeht.²

Mammakarzinom

Finasterid wurde gelegentlich mit dem Auftreten eines Mammakarzinoms beim Mann in Verbindung gebracht. Die bis dato größte Populations-basierte Fallkontrollstudie aus Dänemark, Finnland und Schweden fand aber keinen Zusammenhang zwischen der Finasterid-Einnahme und dem sehr seltenen Mammakarzinom des Mannes.¹³

Kombinationsbehandlung

α -Blocker und Antimuskarinikum

Die Kombination von α -Blockern und Antimuskarinika kann bei Patienten, die auf eine Monotherapie nur unzureichend ansprechen, zu einer verstärkten Wirkung führen, insbesondere wenn die Speichersymptome im Vordergrund stehen.¹⁴ Die Verstärkung der Wirkung ist im Gruppenmittel nur moderat, kann aber im Einzelfall beträchtlich sein. Es ist deshalb eine in den Leitlinien empfohlene Kombination zu wählen.^{1,2}

Fazit

Zu beachten ist, dass ein Antimuskarinikum abhängig von Dosis und Behandlungsdauer das Risiko für kognitive Störungen deutlich erhöhen kann,⁵ auch

wenn das in den dafür nicht ausgelegten Kombinations-Studien nicht beobachtet wurde. Der Gewinn an Wirksamkeit sollte deshalb sorgfältig gegenüber möglichen Nebenwirkungen abgewogen werden.²

α -Blocker und 5ARI

Wir wissen seit Langem, dass 5ARI relativ zu Placebo nur bei größeren Prostatae wirksam sind (>30–40 ml) und der Wirkeintritt erst nach mehreren (3–6) Monaten beobachtet wird.² In der MTOPS-Studie waren α -Blocker (Doxazosin) und 5ARI (Finasterid) für den kombinierten primären Progressions-Endpunkt, der auch Symptomverbesserung enthielt, ähnlich wirksam, der 5ARI war aber für den sekundären Endpunkt akuter Harnverhalt/OP-Bedarf wirksamer; allerdings zeigte sich diese Differenzierung erst nach einer Behandlungsdauer von zwei Jahren.² Aus diesen Daten wurde gefolgert, dass eine Kombinationsbehandlung eine höhere Wirksamkeit in Bezug auf die Progression hat.

Fazit

Die Kombination aus α -Blocker und 5ARI gilt seit vielen Jahren als akzeptierte, leitlinienkonforme Therapie für Patienten mit LUTS und einer vergrößerten Prostata (z. B. >30–40 ml).^{1,2}

Tadalafil + Tamsulosin/Finasterid

Ein weiterer in der BPH/LUTS-Behandlung zugelassener Arzneistoff ist der PDE-5-Hemmer Tadalafil.^{1,2} In einer prospektiven, randomisierten Studie mit einer Dauer von 3 Monaten wurde bei Männern mit BPS eine Monotherapie mit Tamsulosin (n=71) mit einer Kombinationsbehandlung aus Tamsulosin und Tadalafil (5 mg/die, n=69) verglichen.¹⁵ Die Kombination war der Monotherapie moderat überlegen (IPPS 1,7 Punkte [1,4–2,0]; QoL 0,70 [0,60–0,80]; Qmax 1,8 mL/s [1,1–2,4]).¹⁵ Die Verbesserung des Restharns und die Nebenwirkungsrate waren in beiden Studienarmen vergleichbar, allerdings wurde bei 5 Patienten im Tadalafil-Arm eine Myalgie berichtet.¹⁵ Eine andere prospektive, randomisierte Studie verglich Männer mit einer vergrößerten Prostata (>30 ml), die eine 6-monatige Behandlung mit Finasterid + Placebo (n=350) und Finasterid + Tadalafil (n=345) erhielten.¹⁶ Nach 4, 12 und 26 Wochen Behandlung sank der IPSS im Kombinationsarm jeweils stärker als unter Finasterid + Placebo.¹⁶

Fazit

Es bleibt offen, ob die Kombination von einem 5ARI mit Tadalafil langfristig vorteilhaft ist oder nur der Überbrückung bis zum vollen Wirkeintritt des 5ARI dient.^{2,16}

Neue Behandlungsoptionen

Derzeit zeichnen sich für die medikamentöse Behandlung von BPH/LUTS keine neuartigen Wirkstoffe ab, mit deren Zulassung in den nächsten 3 Jahren zu rechnen wäre.² Interesse gibt es aber an der Wirkstoffgruppe der β 3-Adrenozeptor-Agonisten. Der erste Vertreter dieser Gruppe (Mirabegron) ist seit vielen Jahren für die Behandlung der überaktiven Blase verfügbar. β 3-Adrenozeptor-Agonisten sind im Allgemeinen gut verträglich, insbesondere verursachen sie nur selten Mundtrockenheit.² Bisher liegen keine Hinweise vor, dass sie die kognitiven Funktionen einschränken.² Allerdings kann es in seltenen Fällen, insbesondere bei Patienten mit schlecht eingestelltem Bluthochdruck, zu Blutdruckerhöhungen kommen.² Eine randomisierte, placebokontrollierte Studie untersuchte die zusätzliche Gabe von Mirabegron bei Männern mit BPH/LUTS, die unter Behandlung mit Tamsulosin Symptome der überaktiven Blase aufwiesen.¹⁷ Hierbei fanden sich Verbesserungen von Miktionsfrequenz und Drangsymptomatik, aber nicht des IPSS.

Fazit

Die Rolle von β 3-Adrenozeptor-Agonisten in der BPH/LUTS-Behandlung bleibt unklar, sie können aber Symptome der überaktiven Harnblase verbessern.²

Medikamentöse Therapie versus minimal invasive Therapie

Die o. a. Daten zur Langzeitsicherheit der medikamentösen BPH/LUTS-Therapie führten zu Überlegungen, ob nicht eine minimal invasive Therapie, die auf tageschirurgischer Basis und in Lokal/Sedoanästhesie durchgeführt werden kann, die sinnvollere Alternative darstellt. In den letzten Jahren wurden mehrere minimal invasive Methoden etabliert wie die Prostata-Arterien-Embolisation, die Wasserdampfablation oder das UroLIFT-System, die alle in Lokalanästhesie durchgeführt werden können. Für alle drei Techniken liegen positive Ergebnisse aus prospektiv-randomisierten Studien (gegen TURP und/oder Scheinbehandlung)

vor.¹⁸ Bis dato existiert aber keine prospektive, randomisierte Studie, die diese minimal invasiven Methoden mit der medikamentösen Therapie vergleicht.^{2,18} In zwei Publikationen wurden die klinische Effizienz und die Nebenwirkungsrate einer Wasserdampfablation mit den historischen Daten der MTOPS-Studie verglichen.^{19,20} Diese nicht randomisierten Vergleiche suggerieren, dass beide Therapieansätze eine vergleichbare klinische Effizienz aufweisen.¹⁹ Hinsichtlich der Vita sexualis zeigte sich ein relevanter Vorteil für die minimal invasive Therapie, vor allem im Vergleich zur Kombinationstherapie aus α -Blocker und 5ARI.²⁰

Fazit

Diese Daten postulieren, dass eine in Lokalanästhesie durchführbare minimal invasive Therapie eine attraktive Alternative zur Langzeitmedikation darstellt, vor allem vor dem Hintergrund der o. g. möglichen Probleme einiger BPH/LUTS-Medikamente in der Dauerbehandlung.^{2,18-20}

5 α -Reduktase-Inhibitoren und SARS-CoV-2-Infektion

Männer sind von der SARS-CoV-2-Infektion im Vergleich zu Frauen häufiger und schwerer betroffen.²¹ Dies führte zu Überlegungen, ob nicht Androgene eine Rolle in der Pathogenese der SARS-CoV-2-Infektion spielen, hierfür gibt es eine Reihe experimenteller Daten.²¹ Lyon et al. untersuchten deshalb in einer „Matched pair“-Analyse (n=1888), ob die Einnahme eines 5ARI einen Effekt auf Inzidenz und Schweregrad einer SARS-CoV-2-Infektion hat.²¹ Die Einnahme eines 5ARI hatte einen protektiven Effekt bezüglich SARS-CoV-2 Infektion (absolute Risikoreduktion: 4,9%; OR: 0,81; p=0,026), zeigte jedoch keinen Effekt auf die Hospitalisierungsrate oder die Aufnahme auf eine Intensivstation.²¹ Diese Fallkontrollstudie ist Hypothesen-generierend, weitere prospektive Studien sind erforderlich, bevor dieser Ansatz empfohlen werden kann.²¹ ■

Autor:

Prim. Univ.-Prof. Dr.

Stephan Madersbacher, FEBU^{1,2}¹ Abteilung für Urologie und Andrologie

Klinik Favoriten, Wien

² Sigmund Freud Privatuniversität, Wien

E-Mail:

stephan.madersbacher@gesundheitsverbund.at

■06

Literatur:

- 1** Gravas S et al.: Management of non-neurogenic male LUTS. In: European Association of Urology 2021; <https://uroweb.org/guideline/management-of-non-neurogenic-male-luts/>. **2** Michel M, Madersbacher S: Medikamentöse Behandlung des benignen Prostatasyndroms: Was gibt's Neues? Aktuelle Urologie 2022 (in Druck) **3** Duan Y, Grady JJ et al.: Tamsulosin and the risk of dementia in older men with benign prostatic hyperplasia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018; 27: 340-8 **4** Tae BS et al.: Alpha-blocker and risk of dementia in patients with benign prostatic hyperplasia: a nationwide population-based study using the National Health Insurance Service database. *J Urol* 2019; 202: 362-8 **5** Dmochowski RR et al.: Increased risk of incident dementia following use of anticholinergic agents: a systematic literature review and meta-analysis. *NeuroUrol Urodyn* 2021; 40: 28-37 **6** Cornu JN et al.: A contemporary assessment of nocturia: definitions, epidemiology, pathophysiology and management. A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2012; 62: 877-90 **7** Pereira A, Coelho TOA: Post-finasteride syndrome. *Ann Bras Dermatol* 2020; 95: 271-7 **8** Dviccaro S et al.: Post-finasteride syndrome: an emerging clinical problem. *Neurobiol Stress* 2020; 12: 100209 **9** Welk B et al.: Association of suicidality and depression with 5 α -reductase inhibitors. *JAMA Int Med* 2017; 177: 683-91 **10** Welk B et al.: The risk of dementia with the use of 5 alpha reductase inhibitors. *J Neurol Sci* 2017; 379: 109-11 **11** Dyson TE et al.: Lack of association between 5 α -reductase inhibitors and depression. *J Urol* 2020; 204: 793-8 **12** Kim JA et al.: The association of 5 α -reductase inhibitor with suicidality. *Psychosom Med* 2020; 82: 331-6 **13** Kjørulff TM et al.: Finasteride use and risk of male breast cancer: a case-control study using individual-level registry data from Denmark, Finland, and Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019; 28: 980-6 **14** Füllhase C et al.: Systematic review of combination of drug therapy for non-neurogenic male lower urinary tract symptoms. *Eur Urol* 2013; 64: 228-43 **15** Nagasubramanian S et al.: Tamsulosin and placebo vs tamsulosin and tadalafil in male lower urinary tract symptoms: a double-blinded, randomised controlled trial. *BJU Int* 2020; 125: 718-24 **16** Casabé A et al.: Efficacy and safety of the coadministration of tadalafil once daily with finasteride for 6 months in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2014; 191: 727-33 **17** Kaplan SA et al.: Efficacy and safety of mirabegron versus placebo add-on therapy in men with overactive bladder symptoms receiving tamsulosin for underlying benign prostatic hyperplasia: a randomized, phase 4 study (PLUS). *J Urol* 2020; 203: 1163-71 **18** Madersbacher S et al.: The role of novel minimally invasive treatments for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2020; 126: 317-26 **19** Gupta N et al.: Three-year treatment outcomes of water vapor thermal therapy compared to doxazosin, finasteride and combination drug therapy in men with benign prostatic hyperplasia: cohort data from the MTOPS Trial. *J Urol* 2018; 200: 405-13 **20** McVary KT et al.: Is sexual function better preserved after water vapor thermal therapy or medical therapy for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia? *J Sex Med* 2018; 15: 1728-38 **21** Lyon M et al.: 5 α -reductase inhibitors are associated with reduced risk of SARS-CoV-2 infection: a matched-pair, registry-based analysis. *J Urol* 2022; 207: 183-9

Geben Sie Blasenentzündung den Laufpass! Jetzt behandeln – mit Selexid®!



Unkomplizierte Zystitis leitliniengerecht behandeln¹: Selexid® erreicht eine Eradikationsrate von über 90% und beseitigt so Harnwegsinfekte zuverlässig.²

Darum Selexid®:

- Geeignet für schwangere und stillende Frauen¹⁻³
- Geringer Einfluss auf Darm- und Vaginalflora³
- Zuverlässige Wirkung aufgrund niedriger Resistenzraten⁴⁻⁶

¹ Arznei & Vernunft Leitlinie. Antiinfektiva – Behandlung von Infektionen, Stand September 2018. ² Interdisziplinäre S3 Leitlinie unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten, Aktualisierung 2017. ³ Selexid 200 mg Fachinformation, Stand November 2018. ⁴ BMSGPK. Resistenzbericht Österreich AURES 2018, ISBN: 978-3-85010-575-0, Wien, 2020. ⁵ BMSGPK. Resistenzbericht Österreich AURES 2017, ISBN: 978-3-85010-515-6, Wien, 2018. ⁶ Kahlmeter G. et al. Int J Antimicrob Agents 2012; 39(1): 45-51.

Selexid®-Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Filmtablette enth. 200 mg Pivmecillinamhydrochlorid. **Sonstige Bestandteile:** Kern: Mikrokristalline Zellulose, Hydroxypropylzellulose, Magnesiumstearat. **Überzug:** Paraffin, Simecon-Emulsion, Hypromellose. **Wirkstoffgruppe:** Betalactam-Antibiotika, Penicilline, Penicilline mit erweitertem Spektrum, ATC-Code: J01CA08. **Anwendungsgebiete:** Selexid ist indiziert zur Behandl. d. folgenden Infektionen bei Erwachsenen, Jugendlichen u. Kindern über 6 Jahren: Akute, unkomplizierte Harnwegsinfektionen sowie Salmonellosen, d. durch Mecillinam-empfindliche Erreger verursacht werden. Bei jeder Verordnung von Antibiotika sind d. offiziellen Richtlinien zur angemessenen Anwendung zu beachten. **Gegenanzeigen:** Überempf. geg. d. Wirkstoffe o. einen d. sonst. Bestandteile. Überempf. geg. Penicilline o. Cephalosporine. Obstruktive Veränderungen im Gastrointestinaltrakt, d. d. Passage durch d. Ösophagus beeinträchtigen. Genetische Stoffwechsel - Anomalien, d. zu Carnitinmangel, wie Carnitin - Transporter - Defekt, Methylmalonazidurie u. Propionazidämie führen. **Inhaber der Zulassung:** Karo Pharma AB, Box 16184, 10324 Stockholm, Schweden. **Stand der Information:** 11/2018. **Rezept- und Apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.** Weitere Informationen sind der veröffentlichten Fachinformation von Selexid®-Filmtabletten zu entnehmen.



Besondere Herausforderung

Die Chirurgie der benignen Prostataobstruktion (BPO) unter Antikoagulation

Die chirurgische Therapie der benignen Prostataobstruktion bei Patienten unter laufender Therapie mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern stellt in der klinischen Praxis eine besondere Herausforderung dar. So sind hier nicht nur die funktionellen Ergebnisse, sondern auch die chirurgische Sicherheit einer operativen Technik von entscheidender Bedeutung und muss bei der Therapieentscheidung beachtet werden. Laserbasierte endourologische Techniken werden in diesem Setting von der Leitlinie der European Association of Urology (EAU) favorisiert, aber auch andere transurethrale Techniken können Vorteile haben.

Einleitung

Eine der häufigsten chirurgischen Indikationen in der urologischen Praxis stellt in westlichen Ländern die BPO dar. Mit zunehmendem Alter der Patienten nehmen nicht nur Prävalenz und Ausprägungsgrad der BPO zu,⁸ sondern auch der Anteil derer, die aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen Antikoagulanzen (AC) oder Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) benötigen. Die chirurgische Sicherheit einer operativen Technik, insbesondere in Bezug auf Blutungskomplikationen, ist hier neben den funktionellen Ergebnissen von entscheidender Bedeutung. Der folgende Artikel behandelt die in der Klinik etablierten operativen Therapiemöglichkeiten der BPO, das Blutungsrisiko und die Datenlage bei Patienten unter AC und TAH in Bezugnahme auf die Empfehlungen der EAU-Leitlinie „EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO)“.¹

Generell empfiehlt die EAU-Leitlinie im Falle der Einnahme von AC/TAH die Techniken Laser-Vaporisation („Greenlight“- , Thulium- und Dioden-Laser) und Laser-Enukleation (Holmium- und Thulium-Laser) der Prostata. Jedoch bie-

ten auch andere transurethrale Techniken Vorteile bei der Versorgung dieses Patientenkollektivs, sie sollen ebenfalls kurz präsentiert werden (vgl. Deininger S. et al.⁴). Dabei soll weniger auf die funktionellen Ergebnisse als insbesondere auf die Blutungskomplikationen bei Patienten unter AC/TAH Bezug genommen werden. Auf offen chirurgische oder laparoskopische Techniken (Adenomektomie) oder Techniken der interventionellen Radiologie (Prostataarterienembolisation) wird nicht näher eingegangen.

Perioperatives Management von AC/TAH

Zu Anfang der Therapieplanung stellt sich zumeist die Frage, ob AC/TAH perioperativ sicher pausiert werden können, und ob die Therapie z.B. mit niedermolekularem Heparin überbrückt („gebridged“) werden muss. Eine aus dem urologischen Standpunkt verfasste Empfehlung hierzu liefert die EAU-Leitlinie „Thromboprophylaxis“ (Abb. 1).¹⁴

Generell gilt, dass bei Einnahme von AC/TAH zuerst einmal geprüft werden sollte, ob die Einnahme zeitlich begrenzt ist und wie dringend die OP-Indikation ist. Bei nur kurzfristiger Einnahme der Medikation sollte der Eingriff insbesondere bei

KEYPOINTS

- Präoperativ sollte gegebenenfalls im Gespräch mit dem betreuenden Internisten geprüft werden, ob die Komedikation sicher pausiert werden kann, ein Pausieren nicht möglich ist oder ob mit niedermolekularen Heparinen „gebridged“ werden sollte.
- Bevorzugt in diesem Setting zum Einsatz kommen sollen laut EAU-Leitlinie die Techniken Laser-Vaporisation (mit „Greenlight“, Thulium- und Diodenlaser) und -Enukleation (mit Holmium- und Thulium-Laser) der Prostata.
- Die bipolare Enukleation der Prostata (BipolEP) zeigt mit den Laser-Enukleationen vergleichbare Komplikationsraten, muss sich jedoch erst in diesem speziellen Patientenkollektiv beweisen.
- Neue minimal invasive Techniken (Urolift®, I-TIND® und Rezum™) haben ein geringes Komplikationspotenzial, jedoch sind die funktionellen Ergebnisse denen der Standardtechniken unterlegen. Die Aquablation zeigt vor allem bei größeren Prostatae ein relevantes Blutungsrisiko.

der operativen Versorgung von benignen Erkrankungen wie der BPO verschoben werden. Bei längerfristiger oder dauerhafter Einnahme einer AC sollte ein Bridging mit niedermolekularem Heparin nur bei Hochrisikopatienten erfolgen. Bei Hochrisikopatienten, welche eine TAH einneh-

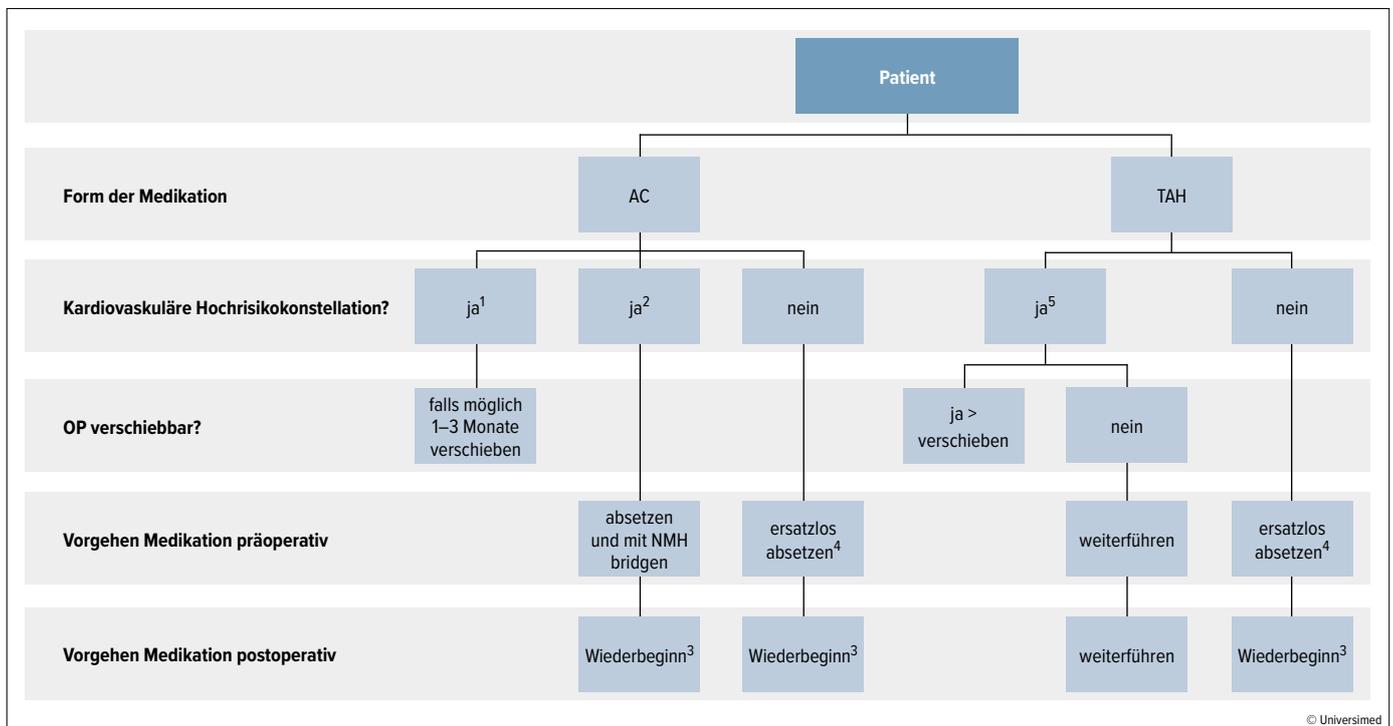


Abb. 1: Peri- und postoperatives Vorgehen hinsichtlich AC/TAH je nach Thromboserisiko laut EAU-Leitlinie „Thromboprophylaxis“¹⁴. (AC = Antikoagulanzen, NMH = niedermolekulare Heparine, TAH = Thrombozytenaggregationshemmer, ¹ frische tiefe Beinvenenthrombose, ² Thrombophilien wie Antithrombinmangel- oder Antiphospholipid-Antikörper-Syndrome, Hochrisiko mechanische Herzklappen; ³ wenn Nachblutungsrisiko gering, zumeist nach 4 Tagen; ⁴ je nach Medikation 1–7 Tage präoperativ; ⁵ Drug-Eluting-Stent-Implantation < 6 Monate, Bare-Metal-Stent-Implantation < 6 Wochen, transiente ischämische Attacke (TIA)/Schlaganfall < 30 Tagen)

men, muss die Medikation möglicherweise perioperativ weitergeführt werden. Können AC/TAH perioperativ sicher und ohne Bridging pausiert werden, gelten bezüglich der Wahl der operativen Technik der chirurgischen BPO-Versorgung dieselben Empfehlungen wie für Patienten ohne AC/TAH. Diese orientieren sich unter anderem am Prostatavolumen, aber auch an sonstigen klinischen Parametern (Narkosefähigkeit etc.) und am Patientenwunsch (vgl. Gravas S. et al.¹).

Dieser Artikel befasst sich mit der Gruppe derer, deren AC/TAH-Therapie nicht pausiert werden kann oder die aufgrund eines perioperativen Bridgings ein erhöhtes Blutungsrisiko haben.

Endoskopisch-transurethrale Techniken

Laserbasierte Techniken

Vaporisation, Inzision und Enukleation der Prostata mittels Holmium: Yttrium-Aluminium-Garnet(Ho: YAG)-Laser, „Greenlight“-

(532 nm)-Laser, Thulium: Yttrium-Aluminium-Garnet(Tm: YAG)-Laser und Dioden-Laser

Die laserbasierten Techniken werden im zuvor erwähnten Setting klar von der EAU-Leitlinie bevorzugt,¹ und im Folgenden sollen die zumeist zur chirurgischen BPO-Therapie verwendeten Lasertypen diskutiert werden.

Holmium-Laser

Aktuell erfolgt der Einsatz des Holmium-Lasers vor allem in Form der Holmium-Laser-Enukleation (HoLEP), jedoch kann auch vaporisiert oder inzidiert werden (Ho-TUIP). Im Vergleich zur TUR-P erleiden Patienten laut Yin et al. 2013 bei der HoLEP tendenziell einen geringeren Blutverlust,⁴ und auch bei Patienten unter AC/TAH zeigen die Daten ein gutes postoperatives Outcome bei akzeptablen OP-Risiken. Boeri et al. zeigten 2019 nach HoLEP lediglich einen längeren Krankenhausaufenthalt (*p<0,01) und eine länger

andauernde Katheterisierung (*p<0,01) im Vergleich zu den nicht antikoagulierten Patienten.⁴

„Greenlight“-Laser

Im Vergleich zur TUR-P sind nach Vaporisation des Prostatagewebes mittels „Greenlight“-Laser (=PVP [photospektive Vaporisation]) Blasantamponaden (BT) (p<0,00001) und Bluttransfusionen (p<0,00001) laut Cornu et al. 2015 insgesamt seltener.⁴ Im Rahmen einer prospektiven Studie an 116 Patienten unter AC/TAH zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne entsprechende Medikation (n=92) bei Ruszat et al. 2007 kein Unterschied bei Hämoglobin(Hb)-Verlust, postoperativen funktionellen Ergebnissen und Komplikationsraten nach PVP.⁴

Ferrari et al. zeigten 2021 bei n=45 Patienten unter AC/TAH auch für die „Greenlight“-Laser-Enukleation (GreenLEP) und bei großen Prostatavolumina >100 Gramm eine Verbesserung aller Outcomeparameter bei gutem Sicherheitsprofil.⁵

Thulium: Yttrium-Aluminium-Garnet-Laser

Der Einsatz des Thulium: Yttrium-Aluminium-Garnet (Tm: YAG)-Lasers in Form von Laser-Enukleation (ThuVEP) scheint auch bei Patienten unter AC/TAH sicher zu sein: Netsch et al. untersuchten die Technik im Jahr 2014 an 56 Patienten unter AC/TAH. Die Revisionsraten aufgrund Blutung, die verzögerte Blutungstendenz und die Transfusionsrate lagen bei jeweils 7,1%, bei gutem funktionellem Outcome.¹²

Eine Variation der ThuVEP, bei der das Adenom komplett mittels Laser enukleiert wird, stellt die Thulium-Laser-assistierte anatomische Enukleation (ThuLEP) dar. Hierbei werden die initialen und die finalen Inzisionen mit dem Laser durchgeführt, die Enukleation selbst erfolgt mechanisch mit dem Endoskopieschaft. Im Vergleich zur HoLEP zeigten Xiao et al. 2019 hier keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des Hb-Verlustes.⁴

Dioden-Laser

Insgesamt scheinen Dioden-Laser-Vaporisation (DiVAP) und -Enukleation (DiLEP) gute hämostyptische Eigenschaften zu besitzen: Im Vergleich zum Standard TUR-P zeigt sich bei der DiLEP ein geringerer intraoperativer Blutverlust.¹¹ Auch die DiVAP findet bei der operativen Versorgung von Patienten unter AC/TAH Verwendung. Zhang et al. beschrieben 2020 an 144 Patienten, von denen 34,0% AC/TAH einnahmen, nach DiVAP keinen Unterschied in der Rate an Transfusionen ($p=0,162$), Nachblutungen ($p=0,227$) oder BT (0,227) zwischen beiden Gruppen bei jedoch erhöhtem Blutverlust ($p<0,001$) und längerer Irrigationsdauer ($p=0,004$) in der Gruppe der antikoagulierten Patienten.⁴

Strombasierte Techniken

Monopolare und bipolare transurethrale Resektion (M-/B-TUR-P), bipolare Vaporisation (B-TUV-P) und Enukleation (BipoleP) der Prostata

M-TUR-P

Nach M-TUR-P sind Blutungskomplikationen mit bis zu 4,9% BT und bis zu 9% Transfusionen laut Cornu et al. 2015 relativ häufig.⁴ Noch höher ist das Nachblutungsrisiko bei Patienten unter AC/TAH: laut

Michielsen et al. 2011 lag der mittlere Hb-Verlust bei einem Kollektiv von 78 Patienten unter AC/TAH nach M-TUR-P bei 1,21 mg/dl, mit 15%iger Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer BT.⁴

Bessere blutstillende Eigenschaften als die M-TUR-P hat die B-TUR-P: Mamoulakis et al. zeigten 2009 im Rahmen einer Metaanalyse mit großem Patientenkollektiv ($n=1406$) für die B-TUR-P im Vergleich zur M-TUR-P geringere Raten an BT sowie kürzere Irrigationszeiträume bei jedoch gleichen Raten an Bluttransfusionen.⁴ Bei El-Shaer et al. 2017 wurden auch bei Patienten unter AC/TAH geringe Raten von postoperativen BT (2,2%) und Bluttransfusionen (2,2%) beschrieben.⁴

B-TUVP

Eine Variante der B-TUR-P ist die B-TUVP, bei der das Gewebe nicht reseziert, sondern vaporisiert wird. Geringerer Hb-Verlust und intraoperative Blutungstendenz favorisieren die B-TUVP im Vergleich zur B-TUR-P.⁶

BipoleP

Bei der BipoleP hingegen wird das Prostatagewebe zuerst mittels einer bipolaren Schlinge anatomisch enukleiert und anschließend mittels Morcellator in der Blase zerkleinert. Die Vorstellung hierbei ist, dass sich durch Abtrennung der das Prostatagewebe von peripher nach zentral perforierenden Gefäße bereits an der Basis bei der BipoleP die Blutungstendenz im Vergleich zur B-TUR-P reduziert, bei welcher die gleichen Gefäße schichtweise immer wieder durchtrennt werden.⁹

Daten von randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) zur Sicherheit der BipoleP bei Patienten unter AC/TAH liegen keine vor. Insgesamt scheint die BipoleP jedoch Vorteile gegenüber der B-TUR-P zu haben, insbesondere hinsichtlich (Blutungs-)Komplikationen: Arcaniolo et al. zeigten 2019 eine kürzere Dauer von Katheterisierung und Krankenhausaufenthalt, einen geringeren Hb-Verlust sowie weniger kurz- und langfristige Komplikationen nach BipoleP im Vergleich zur B-TUR-P.² Auch im Vergleich zu den laserbasierten Enukleationstechniken (DiLEP und HoLEP) kann die BipoleP hinsichtlich des Sicherheitsprofils mithalten: Im Rahmen einer Metaanalyse mit 4466 Patienten von Pallauf et al. 2021 ergab sich kein Unter-

schied in Komplikationsraten und postoperativer Katheterisierung zwischen den drei Techniken.¹³

Minimal invasive transurethrale Techniken*Urolift®, I-TIND®, Rezum™ und AquaBeam®*

Minimal invasive Techniken beinhalten die Implantation temporärer oder dauerhafter Fremdkörper in die Prostataloge und die Ablation des Prostatagewebes durch Wasserdampf oder Wasserstrahl. Die hier genannten Techniken sind von den funktionellen Ergebnissen teilweise mit denen der TUR-P vergleichbar (z. B. AquaBeam®), teilweise unterlegen oder es liegen zu wenige Daten für eine Vergleichbarkeit vor. Manche der Techniken haben jedoch einen entscheidenden Vorteil gegenüber konventionellen OP-Techniken, welche sie für unser Patientenkollektiv interessant macht: ein geringeres Blutungsrisiko.

Techniken wie Prostatastents oder intraprostatiche Injektionen sind laut EAU-Leitlinie¹ obsolet und werden nicht diskutiert.

Urolift®-/Prostatic Urethral Lift (PUL)

Es existieren keine Daten von RCTs zum Einsatz des aus Nitinol, Edelstahl und Fadenmaterial bestehenden Ankersystems Urolift®/Prostatic Urethral Lift (PUL) bei Patienten unter AC/TAH. Jedoch zeigten Lehner et al. 2021 nach PUL an $n=45$ Patienten unter AC/TAH eine stationäre Wiederaufnahmerate von 2,2% ($n=1$) aufgrund einer Hämaturie (HU), ohne Notwendigkeit einer Revisionschirurgie. Die Inzidenz von HU im Gesamtkollektiv betrug 15,4%.¹⁰ Damit stellt der PUL eine mögliche minimal invasive Alternative für Patienten unter AC/TAH dar, auch wenn die EAU-Leitlinie aufgrund unterlegener Outcome-Daten im Vergleich zu Standardtherapien die Implantation nur bei gut informierten Männern, welche am Erhalt ihrer Sexualfunktion interessiert sind,¹ empfiehlt.

I-TIND®

Durch das temporäre Implantat „Temporary Implantable Nitinol Device“ (I-TIND®) wird vergleichbar mit einer Turner-Warwick-Inzision eine sternförmige Rinnenbildung in der Prostataloge induziert. Postoperative Komplikationen, insbesondere interventionsbedürftige, sind sel-

ten, mit einer HU-Inzidenz von 13,6%.³ Daten aus RCTs zur I-TIND©-Implantation bei Patienten unter AC/TAH existieren nicht, und aufgrund der insgesamt spärlichen Datenlage gibt die EAU-Leitlinie¹ keine Empfehlung zur Anwendung ab.

Konvektive Wasserdampfablation WAVE™ (Rezum™)

Bei der konvektiven Wasserdampfablation WAVE™ (Rezum™) wird über transurethralen Zugang heißer Wasserdampf in die Prostata injiziert, die daraus resultierende Nekrose erweitert die Prostata-loge. Insgesamt ist die Komplikationsrate gering. Auch bei Patienten unter AC/TAH wurde Rezum™ bereits mit akzeptablem Risikoprofil angewendet: Gopalakrishna et al. zeigten 2020 im Rahmen einer Präsentation auf dem Kongress der American Urological Association (AUA) Daten der Anwendung an 68 Patienten unter AC/TAH. Bei 9,3% traten interventionsbedürftige Blutungskomplikationen auf, jedoch war bei lediglich einem Patienten eine operative BT-Ausräumung notwendig, 2 Patienten erhielten eine Bluttransfusion.⁷ Aufgrund fehlender RCTs zur Anwendung von Rezum™ spricht die EAU-Leitlinie insgesamt keine Empfehlung für oder gegen die Anwendung aus.¹

AquaBeam®

Bei der Aquablation (AquaBeam®) wird nach computergesteuerter transurethraler Abtragung des Adenomgewebes mittels Kochsalz-Wasserstrahls die Hämostase über abschließende transurethrale endoskopische Koagulation oder über Kompression mittels eines transurethralen Dauerkatheters erreicht. Die funktionellen Ergebnisse sind mit denen der TUR-P vergleichbar. Jedoch zeigte sich insbesondere im Rahmen der RCT WATER II¹⁵ nach Aquablation größerer Prostatadrüsen >80 Gramm ein deutliches Nachblutungsrisiko von 13,9%, mit operativen Revisionsraten von 3%. 7,9% der Patienten benötigten postoperativ eine Bluttransfusion.⁴ Im Rahmen der RCT wurde die Prostataloge nicht standardmäßig nachkoaguliert. AquaBeam® kann aktuell wohl kaum als erste Wahl bei Patienten unter AC/TAH eingeschätzt werden, insbesondere da die EAU-Leitlinie die Technik nur nach entsprechender Patientenaufklärung über das Blutungsrisiko empfiehlt.¹

Zusammenfassung

Im urologischen Patientenkollektiv ist analog zur Bevölkerungsentwicklung mit einer zunehmenden Alterung zu rechnen. Ältere Personen haben ein erhöhtes Risiko sowohl für eine interventionsbedürftige BPO als auch für kardiovaskuläre Vorerkrankungen. Insbesondere bei der Frage nach einer operativen BPO-Therapie ist die Komedikation mit AC/TAH ein entscheidender Faktor. Präoperativ muss gegebenenfalls im Gespräch mit dem betreuenden Internisten geklärt werden, inwiefern der Patient narkosefähig ist und ob die Medikation ersatzlos pausiert oder mit niedermolekularen Heparinen „gebridged“ werden muss.

Die EAU-Leitlinie gibt den laserbasierten Vaporisationstechniken (mit „Greenlight“--, Thulium- und Diodenlaser) und Enukleationstechniken (mit Holmium- und Thulium-Laser) der Prostata den Vorzug in diesem Setting. Noch nicht ausreichend untersucht sind hier die bipolare Enukleation der Prostata (BipolEP) und neue minimal invasive Techniken (Urolift®, I-TIND© und Rezum™), welche jedoch durchaus zukünftig alternative Therapiemethoden darstellen können. Anatomische Voraussetzungen des Harntrakts, Patientenalter, Komorbiditäten, Medikation sowie nicht zuletzt der Patientenwunsch sind die entscheidenden Faktoren hinsichtlich der operativen BPO-Therapie. ■

Autoren:

Dr. med. **Susanne Deininger**

Prim. Univ.-Prof. Dr. **Lukas Lusuardi**

Universitätsklinik für Urologie und Andrologie,

Landeskrankenhaus Salzburg, Paracelsus

Medizinische Privatuniversität Salzburg

E-Mail: s.deininger@salk.at

■06

Literatur:

1 Gravas S (Chair) et al.: EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5. EAU Guidelines Office, Arnhem, the Netherlands **2** Arcaniolo D et al.: Bipolar endoscopic enucleation versus bipolar transurethral resection of the prostate: an ESUT systematic review and cumulative analysis. World J Urol 2020; 38: 1177-86 **3** Chughtai B et al.: The iTind Temporarily Implanted Nitinol Device for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a multicenter, randomized, controlled trial. Urology

2021; 153: 270-6 **4** Deininger S et al.: [Surgical treatment of benign prostatic obstruction (BPO) in patients under anticoagulation: a review of the bleeding risks of established techniques]. Urologe A 2020; 59: 1187-94 **5** Ferrari G et al.: Green Light laser enucleation of the prostate with early apical release is safe and effective: single center experience and revision of the literature. Minerva Urol Nephrol 2021; Mar 29. doi: 10.23736/S2724-6051.21.04145-X. Online ahead of print **6** Geavlete B et al.: Bipolar plasma vaporization vs monopolar and bipolar TURP-A prospective, randomized, long-term comparison. Urology 2011; 78: 930-5 **7** Gopalakrishna A et al.: Continuation of antiplatelet and/or anticoagulation in patients undergoing rezum prostate ablation. In: AUA congress 2020 Washington 2020; MP32-14 **8** Haidinger G et al.: Risk factors for lower urinary tract symptoms in elderly men. For the Prostate Study Group of the Austrian Society of Urology. Eur Urol 2000; 37: 413-20 **9** Herrmann TRW et al.: Lasers in transurethral enucleation of the prostate - do we really need them. J Clin Med 2020; 9(5): 1412 **10** Lehner K et al.: Outcomes of prostatic urethral lift in a medically complex population at a veterans affairs hospital. BJUI Compass 2021; 1-6 **11** Lusuardi L et al.: Safety and efficacy of eraser laser enucleation of the prostate: preliminary report. J Urol 2011; 186: 1967-71 **12** Netsch C et al.: Safety and effectiveness of Thulium VapoEnucleation of the prostate (ThuVEP) in patients on anticoagulant therapy. World J Urol 2014; 32: 165-72 **13** Pallauf M et al.: Endoscopic enucleation of the prostate (EEP). The same but different - a systematic review. World J Urol 2021; 39(7): 2383-2396 **14** Tikkinen K.A.O. (Chair) et al.: EAU Guidelines on Thromboprophylaxis in Urological Surgery EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022. ISBN 978-94-92671-16-5. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands **15** Desai M et al.: WATER II (80-150 mL) procedural outcomes. BJU Int 2019; 123(1): 106-12



Innovative minimal invasive Therapieoption beim benignen Prostatasyndrom (BPS)

Die konvektive Wasserdampfablation mit dem Rezum-System

Das im deutschsprachigen Raum als benignes Prostatasyndrom (BPS) bezeichnete chronisch-progrediente Krankheitsbild ist durch die variable Trias von unteren Harnwegssymptomen („lower urinary tract symptoms“, LUTS), histologischen Prostataveränderungen („benign prostatic hyperplasia“, BPH) und einer Blasenauflassobstruktion („bladder outlet obstruction“, BOO) gekennzeichnet.¹

Die Prävalenz des BPS steigt mit dem Alter deutlich an; in einer deutschen Querschnittsstudie hatten 20% der 50- bis 59-jährigen Männer mittelschwere bis schwere BPS-Symptome; in der Gruppe der über 70-Jährigen waren es ca. 40%.² Typische BPS-Symptome sind Harndrang, erhöhte Miktionsfrequenz, Nykturie, unvollständige Blasenentleerung und schwacher Harnstrahl. Daraus kann bei den Betroffenen ein starker Leidensdruck erwachsen, der die Lebensqualität deutlich einschränkt.³ Am belastendsten empfanden Patienten mit mittlerer bis schwerer Prostatasyndromatik („International Prostate Symptom Score“ IPSS > 7) die Angst/Sorge über ihre Erkrankung und die Auswirkungen auf Schlaf, Mobilität, Freizeit und Alltagsaktivitäten, aber vor allem auch auf die Sexualfunktion.⁴

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

Therapieoptionen

Für die Behandlung des BPS steht ein breites Spektrum von Therapieoptionen

zur Verfügung, von denen jede einzelne mit Vor- und Nachteilen verbunden ist. Die Therapie sollte daher individuell angepasst und die Therapieentscheidung nach Aufklärung des Patienten gemeinsam von Arzt und Patient getroffen werden.

Leider sind die Erfolge konservativer Maßnahmen und der oralen Pharmakotherapie langfristig oft begrenzt, und Medikamentennebenwirkungen sind gerade bei älteren BPS-Patienten nicht ungewöhnlich.⁶ Auch die als Goldstandard geltende transurethrale Prostatektomie (TURP) trifft bei den Patienten wegen des damit verbundenen chirurgischen Risikos, der Häufigkeit postoperativer Störungen der Sexualfunktion (vor allem retrograde Ejakulation) und des als invasiv empfundenen Eingriffs oftmals auf geringe Akzeptanz. Im Sinne einer patientenzentrierten Versorgungsstrategie gewinnen daher minimal invasive Verfahren wie etwa die neuartige konvektive Wasserdampfablation mit dem Rezum-System (Boston Scientific) an Bedeutung.

Für wen ist eine Rezum-Therapie geeignet?

Dieses Verfahren sollte vom zuweisenden Arzt für solche BPS-Patienten in Betracht gezogen werden, die die (weitere) Einnahme von BPS-Medikamenten, eine TURP oder die mit dem operativen Eingriff verbundene Vollnarkose ablehnen oder bei denen eine Vollnarkose kontraindiziert ist.

Nach den Empfehlungen des britischen National Institute for Health and Care Ex-

KEYPOINTS

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

cellence (NICE) ist Rezum eine Therapieoption für Patienten mit mittelschweren bis schweren LUTS (in der Regel IPSS > 13) und moderat vergrößerter Prostata (im Allgemeinen zwischen 30 und 80 cm³). Wie klinische Studien gezeigt haben, kann das Rezum-System bei solchen Patienten durch gezielte Volumenreduktion des Prostataadenoms die Obstruktion der Urethra verringern und dadurch zu einer lang anhaltenden Besserung der BPS-Symptome und der Lebensqualität beitragen, ohne die Sexualfunktion zu beeinträchtigen.⁸⁻¹⁰ Nach den britischen Kostenschätzungen ist Rezum zudem deutlich kostengünstiger als etwa eine TURP oder die Holmium-Laser-Enukleation der Prostata (HoLEP).⁷

Kontraindiziert ist die Wasserdampf-ablation lediglich bei Patienten mit einem künstlichen Blasenschließmuskel oder einem Schwellkörperimplantat.

Methodik der Rezum-Therapie

Die transurethrale Wasserdampftherapie kann ambulant und ohne Vollnarkose – in Lokalanästhesie oder Sedierung – durchgeführt werden. Der Eingriff dauert nur etwa 10 Minuten, und der Patient kann wenige Tage später seine normalen Aktivitäten wieder aufnehmen.

Bei dem Eingriff wird über einen endoskopischen Applikator (Abb. 1) zunächst die Anatomie der Prostata inspiziert und die Injektionsstelle festgelegt. Dann wird die Nadel an der Endoskopspitze seitlich ausgefahren und transurethral in die für die Obstruktion verantwortliche Transitionalzone der Prostata eingeführt. Bei jeder neun Sekunden dauernden Behandlung wird 0,42 ml erhitzter steriler Wasserdampf injiziert. Nach jeder Applikation wird die Nadel zurückgezogen und um einen Zentimeter versetzt erneut eingestochen, bis das proximale Ende des Samenügels erreicht ist. Danach kann die Behandlung bei Bedarf auch im Bereich des Mittellappens oder der zentralen Hyperplasiezone fortgesetzt werden. Abschließend wird die Pars prostatica der Urethra nochmals inspiziert, bevor das Gerät ausgeführt wird.

Nach der Behandlung erhalten die Patienten einen Harnröhrenkatheter, der nach wenigen Tagen entfernt werden kann.

Wirkmechanismus

Der injizierte Wasserdampf verteilt sich schnell und gleichmäßig in den Interstitialräumen zwischen den Zellen des Adenomgewebes. Bei der Kondensation wird die gespeicherte Wärmeenergie freigesetzt, die Zellmembranen werden thermisch denaturiert, was zum augenblickli-



Abb. 1: Rezum-System (Firma Boston Scientific)

chen Zelltod und zum Kollabieren der lokalen Gefäßsysteme sowie einer alpha-adrenergen Denervierung führt. Eine Wärmeausbreitung über die Prostata hinaus findet nicht statt.

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

Dauerhafte Wirkung über 5 Jahre

Die Ergebnisse der Zulassungsstudie für das Rezum-System bestätigen die dauerhafte Linderung der Symptome und die Verbesserung der Lebensqualität ohne Beeinträchtigung der Sexualfunktion über einen Zeitraum von bis zu fünf Jahren.^{8,9} An dieser prospektiven, randomisierten Doppelblindstudie nahmen Patienten mit einem Mindestalter von 50 Jahren, einem IPSS ≥ 13 , einem maximalen Harnfluss (Q_{\max}) von ≤ 15 ml/s, einem Prostatavolumen von 30–80 ml und einem Restharnvolumen von < 250 ml teil. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1; 135 Patienten erhielten die Rezum-Therapie, 61 Patienten einen endoskopischen Scheineingriff. Die Ergebnisse bis 4 Jahre nach der Wasserdampf-ablation sind in Abbildung 2 dargestellt.⁸ IPSS, Q_{\max} und Lebensqualität besserten sich innerhalb von 3–6 Monaten im Mittel um jeweils ca. 50% und blieben danach weit-

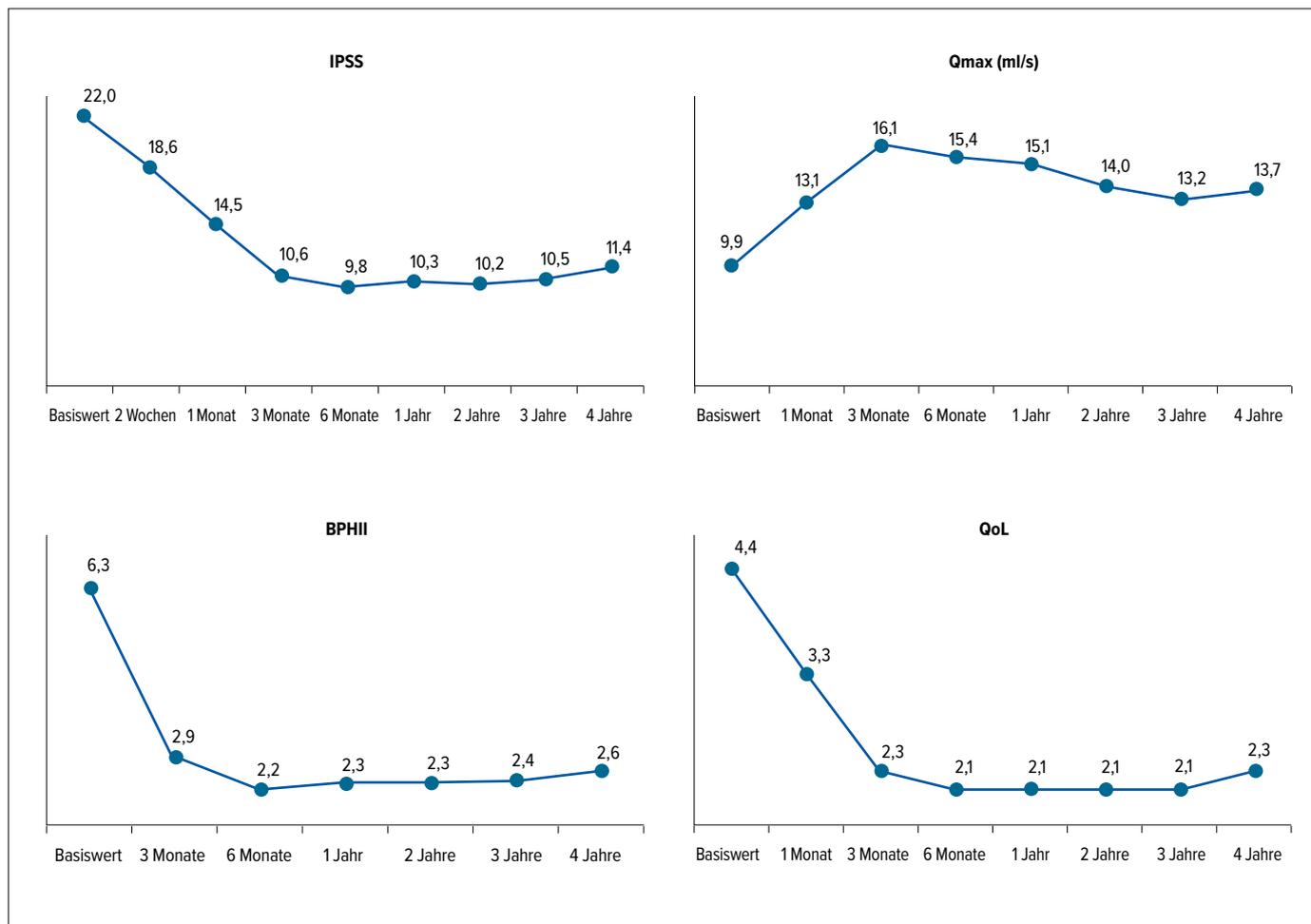


Abb. 2: Ergebnisse bis 4 Jahre nach der Wasserdampfablation (nach McVary KT et al.)⁸

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

Fazit

Die schonende Wasserdampfablation des obstruierenden Prostatagewebes beim BPS mit dem Rezum-System bietet eine Reihe von Vorteilen, die in den KeyPoints des Artikels angeführt sind. ■

Autor:

Dr. Maximilian Horetzky

Facharzt für Urologie und Arzt für

Allgemeinmedizin

Uniklinikum Salzburg

E-Mail: maximilian.horetzky@alumni.pmu.ac.at

■06

Literatur:

1 Höfner K et al.: S2e-Leitlinie der Deutschen Urologen. Konservative und medikamentöse Therapie des benignen Prostatasyndroms. *Urologe A* 2016; 55(2): 184-94 2 Berges RR, Pientka L: Management of the BPH syndrome in Germany: who is treated and how? *Eur Urol* 1999; 36(Suppl 3): 21-7 3 Speakman M et al.: Burden of male lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH) - focus on the UK. *BJU Int* 2015; 115(4): 508-19 4 Calais Da Silva F, Marquis P et al.: Relative importance of sexuality and quality of life in patients with prostatic symptoms. Results of an international study. *Eur Urol* 1997; 31: 272-80 5 Wei JT et al.: Urologic Diseases in America project: benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2005; 173: 1256-61 6 Bortnick E et al.: Modern best practice in the management of benign prostatic hyperplasia in the elderly. *Ther Adv Urol* 2020; 12: 1756287220929486 7 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Rezum for treating lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. Medical technologies guidance, published 24 June 2020. URL: www.nice.org.uk/guidance/mtg49 8 McVary KT et al.: Rezum water vapor thermal therapy for lower urinary tract symptoms associated with benign prostatic hyperplasia: 4-year results from randomized controlled study. *Urology* 2019; 126: 171-9 9 McVary KT, Roehrborn C: Five year results of the prospective, randomized controlled trial of water vapor thermal therapy for treatment of

lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2020; 203(Suppl 4): e1021 (AUA Annual Meeting 2020, Abstract LBA01-06) 10 McVary KT et al.: Is sexual function better preserved after water vapor thermal therapy or medical therapy for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia? *J Sex Med* 2018; 15(12): 1728-38

Bewährtem vertrauen.
Perspektive geben.

OPDIVO[®]
(nivolumab)

WARUM WARTEN?



**OPDIVO[®] – Chance auf langfristige Tumorfreiheit bei
Erhaltung der Lebensqualität in der adjuvanten Therapie
des muskelinvasiven Urothelkarzinoms**

für Patient:innen mit positivem PD-L1-Status $\geq 1\%$ *
und hohem Rezidivrisiko^{#, §, 1-3}

Jetzt neu zugelassen!

PD-L1 TC* und PD-L1 TPS können synonym verwendet werden. Die unterschiedliche Bezeichnung basiert auf den zugrundeliegenden Dako/Agilent PD-L1 pharmDx Assays.⁴

* PD-L1 TC = PD-L1 Tumorzell-Expression (%-Anteil PD-L1-positiver, vitaler Tumorzellen) # vs. Placebo § OPDIVO[®] ist zugelassen als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskelinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC. PD-L1 = Programmed Death Ligand-1 TPS = Tumor Proportion Score

1. Bajorin DF et al. N Engl J Med. 2021; 384: 2102-2114 2. Galsky MD et al. SUO, 2021; Presentation #1514 3. OPDIVO[®]-Fachinformation, aktueller Stand 4. <https://www.agilent.com/en/product/pharmdx>



Neue Option in der Therapie der benignen Prostat hyperplasie

Ersetzt die Aquablation der Prostata bald die TUR-P?

Seit Juni 2020 wird die Aquablation der Prostata auch in Österreich angewandt. Der Beginn war etwas schaumgebremst wegen der Covid-19-Pandemie und der damit verbundenen Belastung des Gesundheitssystems. Dennoch war es seither auch hierzulande möglich, Erfahrungen mit dieser Methode zu sammeln.

Technische Beschreibung Grundlagen

Primär wurde die Aquablation von Farber et al. 2015 erstmals im Tiermodell angewandt.¹ Es handelt sich hierbei um eine roboterassistierte Ablation von Prostatagewebe mittels Hochdruckwasserstrahl unter sonografischer und endoskopischer Kontrolle. Nach Einführen des Handstücks in die Harnröhre und Positionieren der transrektalen Ultraschallsonde (TRUS) wird die Ablation elegant mittels Mappingsoftware geplant (Abb. 1). Der Hochdruckstrahl mit physiologischer Kochsalzlösung wird unter Kontrolle eines Fußschalters aktiviert, und das Computersystem reguliert automatisch die Flussrate sowie die Ausrichtung, um Gewebe entsprechend der Planung zu entfernen.² Die maximale Eindringtiefe des

Wasserstrahls liegt bei 25 mm und der Maximalwinkel des Ablationstrichters bei 225°. Eine Abtragung des Gewebes streng ventral der Harnröhre ist somit technisch nicht möglich.

Die Ablation erfolgt von basal nach apikal und der Fortschritt wird vom Operateur mittels Sonografie überwacht (Abb. 2). Ein Abbruch oder eine Korrektur der Planung sind jederzeit möglich. Je nach Größe und Beschaffenheit der Prostata kann durchaus mehr als einen Durchlauf nötig sein, um ein suffizientes Ergebnis zu erreichen.

Nach Abschluss des Verfahrens wird mittels Kauterisation am Blasenhalshals oder Traktion durch einen transurethralen Katheter für eine Hämostase gesorgt.³

Funktionelle Ergebnisse

Miktion

Kann diese Methode mit dem herrschenden Goldstandard mithalten oder sogar bessere Ergebnisse erzielen?

Bei der operativen Therapie der benignen Prostat hyperplasie stehen vor allem funktionelle Ergebnisse wie die Verbesserung der Miktionssymptomatik sowie der Erhalt der sexuellen Funktion im Fokus. Die ersten prospektiven Daten hierzu wurden 2017 in der WATER-Studie publiziert.⁴ In dieser multizentrischen, doppelt verblindeten Nichtunterlegenheitsstudie wurden die Effizienz und Sicherheit der Aquablation mit der transurethralen Resektion der Prostata verglichen. Das Studienkollektiv umfasste 181 Patienten im Alter von 45 bis 80 Jahren mit einem Prostatavolumen zwischen 30 ml und 80 ml und moderaten bis

KEYPOINTS

- Die funktionellen Ergebnisse der Aquablation – die Reduktion des IPSS, die Zunahme des Q_{max} und die Abnahme des Restharns – sind mit denen bei TUR-P vergleichbar.
- 5-Jahres-Daten zeigten einen Vorteil der Aquablation bezüglich der Notwendigkeit einer sekundären BPH-Therapie im weiteren Verlauf.
- Ein großer Vorteil der Aquablation besteht im statistisch signifikant selteneren Auftreten einer postoperativen retrograden Ejakulation.
- Die Resektionszeit der Aquablation ist kürzer und konstanter als jene der TUR-P; bei größeren Prostaten empfiehlt sich eine elektrische Kauterisation, wodurch sich ein Hybrideingriff aus Aquablation und TUR-P ergibt.
- Die Aquablation ist auch assoziiert mit einer steilen Lernkurve.

schweren obstruktiven Miktionsbeschwerden, gemessen an einem IPSS ≥ 12 und einem maximalen Harnfluss (Q_{max}) < 15 ml/s. Nach einem primären Follow-up von 6 Monaten folgte 2018 die Publikation der 1-Jahres-Daten bzw. 2022 die der 5-Jahres-Daten.^{5,6}

Hier erwiesen sich die funktionellen Ergebnisse gemessen an der Reduktion des IPSS, der Zunahme des Q_{max} und der Abnahme des Restharns mit der TUR-P-Kohorte als vergleichbar. Die zuletzt erschienenen 5-Jahres-Daten zeigten sogar einen Vorteil durch Aquablation bezüglich der Notwendigkeit einer sekundären BPH-Therapie im weiteren Verlauf.⁶



Abb. 1: Planung mittels Mappingsoftware (zur Verfügung gestellt von PROCEPT BioRobotics)



Sexuelle Funktion

Ein großer Vorteil der Aquablation besteht im statistisch signifikant selteneren Auftreten einer postoperativen retrograden Ejakulation. Im oben erwähnten Studienkollektiv beschrieben 10% der Aquablation-Kohorte 6 Monate postoperativ eine neu aufgetretene Anejakulation. Im Vergleich hierzu war die Rate nach TUR-P bei 36%. Weiters zeigten sich Hinweise darauf, dass die Rate an postoperativer retrograder Ejakulation geringer ausfiel, wenn auf eine abschließende Kauterisation verzichtet werden konnte. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte in der vermutlich gewebeschonenderen Konturplanung im Bereich des Colliculus seminalis liegen.⁴

OP-Dauer

Ein Punkt, in dem die Aquablation sicher ihre Vorteile ausspielen kann, ist die Operationsdauer. Die reine Resektionszeit der Aquablation ist deutlich kürzer als jene der TUR-P und verhält sich viel konstanter. So zeigten Gilling et al., dass sich pro reseziertem ml bei einer TUR-P die Operationsdauer um 0,3 Minuten, bei einer Aquablation jedoch um lediglich 0,04 Minuten verlängerte.⁴ Diese Ergebnisse spiegeln sich auch in der WATER-II-Studie – einer ergänzenden Sicherheitsstudie zur Aquablation von Prostata mit einem Volumen zwischen 80 ml und 150 ml – wider.⁷ Die durchschnittliche Operationszeit lag hier bei lediglich 37 Minuten.

Die Gesamtdauer des Eingriffs inklusive Planungsphase und Ablation ist somit bei kleineren Prostata vergleichbar mit einer konventionellen Resektion, bei zunehmendem Volumen zeigt sich ein Vorteil zugunsten der Aquablation.

Blutungsmanagement

In der Erstbeschreibung 2015 wurde nach der Ablation eine Kauterisation mittels Greenlightlaser angeschlossen.¹ Von dieser Methode wurde jedoch in weiterer Folge abgesehen, da sie sich verglichen mit der Elektro kauterisation mit Schlinge oder Walze als ineffektiv zeigte.⁸ Als Alternative zur selektiven Verödung wird eine Blut-

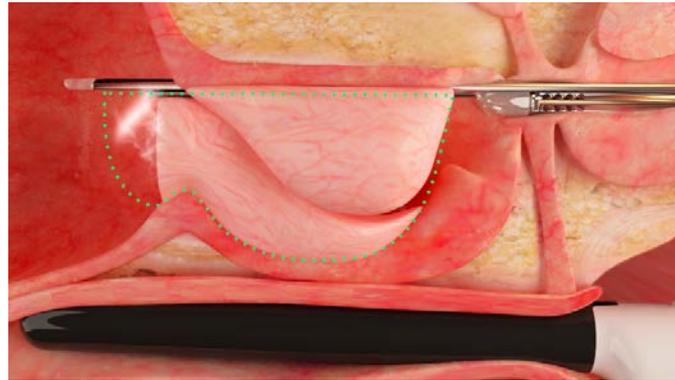


Abb. 2: Schematische Darstellung des Eingriffes (zur Verfügung gestellt von PROCEPT BioRobotics)

stillung mittels Kathetertraktion angeführt.

Elterman et al. gingen der Frage des optimalen Blutstillungsmanagements in einer retrospektiven Analyse von 800 durchgeführten Eingriffen nach. Die gesamte Transfusionsrate unter Anwendung der verschiedenen Methoden betrug 3,9%. Bei konsequenter selektiver Kauterisation am Blasenhals konnte sie jedoch auf 1,9% reduziert werden. Der Vorteil dieses Regimes wurde besonders bei größeren Prostatavolumina beschrieben.⁹

Lernkurve

Die Aquablation ist assoziiert mit einer steilen Lernkurve bezogen auf die Operationsdauer, den Blutverlust, die Komplikationsrate und das funktionelle Outcome gemessen an der IPSS-Reduktion und dem Erhalt der antegraden Ejakulation. Das Auftreten von Clavien-Dindo-Ereignissen Grad ≥ 2 sowie die Besserung der LUTS gemessen an der IPSS-Reduktion scheinen unabhängig von der Erfahrung des Operateurs zu sein. Im Gegensatz hierzu sind vor allem der Blutverlust und der Erhalt der antegraden Ejakulation mit der Fallzahl korreliert.¹⁰

Fazit

Die Aquablation ist eine sichere, in ihren Ergebnissen der TUR-P gleichzusetzende Methode, die ihre Stärken in der operativen Behandlung größerer Prostata zeigt. In den vorliegenden Studien zeigen sich Hinweise darauf, dass bei Prostata mit Volumina über 50 ml sogar bessere Ergebnisse bezüglich einer Reduktion der LUTS sowie Erhaltung der antegraden Ejakulation er-

reicht werden.⁴ Die Operationszeit ist weniger abhängig von der Größe der Prostata und die Lernkurve ist steil.^{4,7,10}

Daten zur Sicherheit und Effizienz dieser Therapie bei gesicherter Diagnose eines Prostatakarzinoms liegen keine vor.

Als Nachteil muss jedoch angeführt werden, dass beim Hämostasemanagement nach erfolgter Aquablation vor allem bei größeren Prostata eine elektrische Kauterisation empfehlenswert scheint, wo-

durch sich oftmals ein Hybrideingriff aus Aquablation und TUR-P ergibt.⁹

Vollständig ersetzt kann die TUR-P von der Aquablation somit aktuell noch nicht werden, die Aquablation ist aber in der richtigen Indikation eine sinnvolle Ergänzung des therapeutischen Spektrums. ■

Autoren:

OA Dr. **Andreas Gusenleitner**

OA Dr. **Walter Haslmaier**

OA Dr. **Clemens Mayr**, FEBU

Prim. Dr. **Wolfgang Loidl**

Abteilung Urologie & Andrologie

Barmherzige Schwestern Elisabethinen

Ordensklinikum Linz

E-Mail: andreas.gusenleitner@ordensklinikum.at

■06

Literatur:

- 1 Faber K et al.: Image-guided robot-assisted prostate ablation using water jet-hydrodissection: initial study of a novel technology for benign prostatic hyperplasia. *J Endourol* 2015; 29(1): 63-9
- 2 Tokarski AT et al.: Aquablation of the prostate: a review and update. *Can J Urol* 2021; 28(S2): 17-21
- 3 Fiori C et al.: ESUT Lower Tract Group. All you need to know about „Aquablation“ procedure for treatment of benign prostatic obstruction. *Minerva Urol Nefrol* 2020; 72(2): 152-61
- 4 Gilling P et al.: A double-blind, randomized, controlled trial of aquablation® vs transurethral resection of the prostate in benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2018; 199(5): 1252-61
- 5 Gilling PJ et al.: Randomized controlled trial of aquablation versus transurethral resection of the prostate in benign prostatic hyperplasia: one-year outcomes. *Urology* 2019; 125: 169-73
- 6 Gilling PJ et al.: Five-year outcomes for aquablation therapy compared to TURP: results from a double-blind, randomized trial in men with LUTS due to BPH. *Can J Urol* 2022; 29(1): 10960-8
- 7 Desai M et al.: WATER II (80-150 mL) procedural outcomes. *BJU Int.* 2019; 123(1):106-12
- 8 Menon A, Gilling PJ: Aquablation and question of hemostasis. *Can J Urol* 2021; 28(3): 10691
- 9 Elterman D et al.: Transfusion rates after 800 aquablation procedures using various haemostasis methods. *BJU Int* 2020; 125(4):568-72
- 10 El Hajj A et al.: Learning curve in aquablation: an international multicenter study. *World J Urol* 2022; 40(3): 773-9



HoLEP, BipolEP, ThuLEP, GreenLEP

Endoskopische Prostataenukleation – Goldstandard ab 100 ccm?

Lange Zeit galt die offene Adenomenukleation (AE) als Goldstandard für die subvesikale Desobstruktion von großen Prostatadrüsen nach therapierefraktärer oder therapieresistenter medikamentöser Behandlung. Trotz ihrer Effektivität stellt die AE eine invasive Operationstechnik dar, mit einer deutlich erhöhten Morbidität, einem verlängerten Krankenhausaufenthalt und einer prolongierten Rekonvaleszenz.

Hintergrund

In der aktuellen EAU-Leitlinie (limited text update March 2021) wird die AE nur noch zur Behandlung von mittelgradigen bis schweren LUTS-Beschwerden ab einem Prostatavolumen über 80 ml empfohlen, falls keine endoskopische Eukleations-technik zur Verfügung steht.

Die endoskopische Eukleation der Prostata (EEP) fasst eine Vielzahl von Operationmöglichkeiten zusammen, welche im Gegensatz zur offenen Adenomenukleation die transurethrale anatomische Eukleation der Prostata zum Ziel haben.

Abhängig von der eingesetzten Technik muss bei der EEP zwischen der laserbasierten Eukleation (HoLEP, ThuLEP/ ThuVEP, GreenLEP, DiLEP) und der strombasierten (bipolaren, plasmakinetischen) Eukleation (BipolEP) unterschieden werden.

Die erste transurethrale Eukleations-technik wurde von Hiraoka als eine strombasierte, monopolare Eukleationsresektionstechnik 1983 vorgestellt. Obwohl diese Technik den Grundstein für die späteren Eukleationsverfahren legte, blieb sie ein lokales japanisches Phänomen, bis Fraundorfer und Gilling 1998 das laserbasierte HoLEP-Verfahren mit anschließender Morcellierung entwickelten. HoLEP war über viele Jahre die unangefochtene Erstlinientherapie, obwohl dieselbe Arbeitsgruppe bereits 2006 im Rahmen einer randomisierten Kontrollstudie die Nichtunterlegenheit von BipolEP im Vergleich zur HoLEP postulierte.

2016 analysierte Herrmann T. in seiner Arbeit „Enucleation is enucleation is enucleation“, dass eine ähnliche Effektivität und Sicherheit unabhängig von der EEP-Technik bestanden und dass die eingesetzte Technik von den Vorlieben, der Expertise und dem Arbeitsumfeld des Operateurs abhängen sollte.

HoLEP vs. BipolEP

In der systematischen Übersichtsarbeit von Lin et al. aus dem Jahr 2015 wurden aus PubMed, Embase und Web of Science 758 Patienten aus 9 randomisierten Kontrollstudien identifiziert, welche bei einem Prostatavolumen über ca. 80 ml desobstruiert wurden. 4 Studien verglichen hierbei BipolEP vs. AE und 5 Studien HoLEP vs. AE. In der Analyse wurde die EEP (BipolEP + HoLEP) vs. AE ausgewertet, aber auch die einzelnen Subgruppen wurden miteinander verglichen (BipolEP vs. AE vs. HoLEP). Bei einem durchschnittlichen Follow-up bis ca. 1 Jahr post OP zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen EEP und AE in Bezug auf funktionelle Parameter wie Q_{max} , PVR, IPSS, QoL, PSA und IIEF. Ein signifikanter Unterschied zugunsten der EEP zeigte sich jedoch in Form einer kürzeren Irrigationszeit, einer kürzeren Katheterzeit, einem kürzeren Krankenhausaufenthalt, fehlenden Wundheilungsstörungen sowie weniger postoperativ verabreichten Bluttransfusionen. Andere Komplikationen wie eine notwendige Rekateterisierung, UTI, Reinterven-

KEYPOINTS

- Laut Empfehlung der aktuellen EAU-Leitlinie sollte die EEP der offenen AE vorgezogen werden. Im Vergleich zur AE bietet sie einen signifikanten Vorteil in Bezug auf eine kürzere Irrigationszeit, eine kürzere Katheterzeit, fehlende Wundheilungsstörungen, einen kürzeren Krankenhausaufenthalt sowie einen geringeren Blutverlust mit einer selteneren Notwendigkeit von Bluttransfusionen.
- Die EEP fasst eine Vielzahl von Operationstechniken zusammen und unterscheidet zwischen einer laserbasierten Eukleation und der strombasierten bipolaren Eukleation.
- Die unterschiedlichen EEP-Techniken bieten eine ähnliche Effektivität und Sicherheit, sodass die eingesetzte Technik von den Vorlieben und der Expertise des Operateurs abhängt.
- Trotz der steilen Lernkurve bietet die EEP ein Plateau bereits nach durchschnittlich ca. 30–50 Operationen und ist nicht unbedingt schwieriger zu erlernen als die konventionelle TUR-P.

tionen, eine transiente Inkontinenz, Blasenhalstenosen, Harnröhrenstrikturen oder das Auftreten eines Rezidivadenoms fielen hingegen nicht statistisch signifikant auf. Insgesamt benötigten die beiden EEP-Verfahren im Vergleich zur AE eine längere OP-Zeit. In der Subgruppenanaly-

se ähnelten sich jedoch die OP-Zeiten von BipolEP und AE, während die OP-Zeit der HoLEP immer noch statistisch signifikant länger ausfiel. Laut den Autoren könnte dieser Nachteil der HoLEP aber auch z. B. durch einen unerfahrenen Operateur verfälscht sein. Ansonsten konnten im direkten Subgruppenvergleich zwischen BipolEP und HoLEP keine weiteren relevanten Unterschiede festgestellt werden.

ThuLEP vs. HoLEP

2012 untersuchte Zhang et al. das funktionelle Ergebnis von ThuLEP vs. HoLEP im Rahmen einer prospektiven randomisierten Studie mit 133 Patienten und einem Follow-up von 18 Monaten. In beiden Gruppen kam zu einer deutlichen Verringerung des International Symptom Score (-5,2 vs. -6,2), des Restharnvolumens (-82,5% vs. -81,73%), sowie des PSA-Wertes (-43,36% vs. -30,43%). Auch der „Quality of Life“-Score (1,3 vs. 1,2) und der maximale Harnstrahl Q_{max} (23,4 vs. 24,2 ml/s) waren nahezu identisch, sodass offensichtlich beide Verfahren LUTS-Beschwerden ähnlich effektiv und sicher reduzierten. Das ThuLEP-Verfahren wies einen statistisch signifikanten Vorteil in Bezug auf den Blutverlust (130,0 vs. 166,6 ml) auf, während es einen Nachteil in Gestalt einer längeren OP-Zeit (72,4 vs. 61,5 min) zeigte. Harnröhrenstrikturen oder Blasenhalstenosen wurden in beiden Gruppen nicht festgestellt.

In seiner systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse verglichen Xiao KW et al. 2019 ThuLEP vs. HoLEP und analysierten fünf unabhängige Studien mit einer Gesamtzahl von 1010 Patienten. Hierbei wurde kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf Operationszeit, Enu-

leationszeit, Morcellierungszeit, Katheterzeit und Hospitalisierungszeit festgestellt. Alle untersuchten Studien verzeichneten einen geringeren Blutverlust nach ThuLEP, obwohl dieser Unterschied nicht statistisch signifikant ausfiel.

Erfahrung des Operateurs entscheidend

Bei der Frage nach dem heutigen Goldstandard in der endoskopischen Prostataenukleation sollten auch die Komplexität des Eingriffs und damit die Möglichkeit einer breiten und sicheren Anwendung berücksichtigt werden.

Enikeev et al. haben die Lernkurve der unterschiedlichen EEP-Verfahren untersucht und 2021 im *World Journal of Urology* publiziert. Im Rahmen einer systematischen Literaturrecherche verglichen sie die Daten der letzten 10 Jahre zu HoLEP, ThuLEP, GreenLEP und BipolEP. Laut den Autoren beläuft sich die Lernkurve bei der HoLEP und der ThuLEP auf durchschnittlich ca. 30–40 Operationen (min. 20; max. 60), während die BipolEP ca. 40–50 Operationen benötigt. Die größte Heterogenität zeigte die GreenLEP mit einer Mindestanzahl von ca. 20 Operationen und einer maximal notwendigen Anzahl von ca. 150–200 Operationen.

Hierbei erwiesen sich die Trifecta- und Pentafecta-Kriterien als beste Methode, um die Lernkurve zu evaluieren. Diese Kriterien wurden im Jahr 2016 von Robert et al. entwickelt und berücksichtigen eine komplette Enukleation inklusive Morcellierung unter 90 Minuten, eine fehlende Konversion auf die konventionelle TUR-P, fehlende postoperative Komplikationen sowie eine fehlende Stressharninkontinenz 3 Monate nach der

OP. Kim et al. stellen in ihrem Vergleich zwischen konventioneller TUR-P und HoLEP fest, dass HoLEP nicht schwieriger zu erlernen ist und nicht aus Angst vor einer steilen Lernkurve vermieden werden sollte.

Zudem sollte berücksichtigt werden, dass die Effizienz und Sicherheit der konventionellen TUR-P ab einem Prostatavolumen > 80 ccm sinken und dann tatsächlich nur von einem sehr erfahrenen Operateur durchgeführt werden sollte. ■

Autor:

Dr. Michael Abenhardt

Facharzt für Urologie

Uniklinikum Salzburg

E-Mail: m.abenhardt@salk.at

■06

Literatur:

- Lin Y et al.: Transurethral enucleation of the prostate versus transvesical open prostatectomy for large benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Urol* 2015;
- Herrmann TRW et al.: Enucleation is enucleation is enucleation. *World J. Urol* 2016; 34, 1353–55
- Herrmann TRW et al.: Lasers in Transurethral enucleation of the prostate - do we really need them. Published online 2020; 1-19
- Enikeev D et al.: Systematic review of the endoscopic enucleation of the prostate learning curve. *World Journal of Urology* 021; 39(7): 2427-38
- Hartung FO et al.: Holmium versus thulium laser enucleation of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Urology Focus*. Published online 2021; 1-10
- Gravas S et al.: EAU Guidelines on the management of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS), incl. benign prostatic obstruction (BPO). EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2022; ISBN 978-94-92671-16-5 EAU Guidelines Office, Arnhem, the Netherlands
- Kim KH et al.: Comparison study of learning curve using cumulative sum analysis between holmium laser enucleation of the prostate and transurethral resection of the prostate: is holmium laser enucleation of the prostate a difficult procedure for beginner urologists? *J Endourol* 2021; 35(2): 159-64

Fachkurzinformation zu Inset auf Seite 39

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Lynparza 100 mg Filmtabletten, Lynparza 150 mg Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel; ATC Code: L01XX01. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Lynparza 100 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 100 mg Olaparib. Lynparza 150 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 150 mg Olaparib. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Dieses Arzneimittel enthält 0,24 mg Natrium pro 100-mg-Tablette und 0,35 mg Natrium pro 150-mg-Tablette. Sonstige Bestandteile: Copovidon, Hochdisperses Siliciumdioxid, Mannitol (Ph.Eur.), Natriumstearylformarat (Ph.Eur.), Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol (400), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172) (nur 150-mg-Tabletten). ANWENDUNGSGEBIETE: Ovarialkarzinom: Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die: • Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben. • Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell). Lynparza in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet für die: • Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Mammakarzinom: Lynparza wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein. Adenokarzinom des Pankreas: Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war. Prostatakarzinom: Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist. GEGENANZEIGEN: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Stillen während der Behandlung und 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). INHABER DER ZULASSUNG: AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Schweden. REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. STAND DER INFORMATION: 11/2021. Informationen zu den Abschnitten besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen.



Werte Leserinnen, werte Leser,

aufgrund meiner aufgrund meiner 2-jährigen Tätigkeit als Incoming Präsident im ÖGU-Vorstand war die Übergabe der Amtsgeschäfte von meinem Vorgänger, Univ. Prof. Dr. Wolfgang Horninger, eher unspektakulär. Dies ist natürlich auch dem Unsicherheitsfaktor Covid geschuldet: Was bringt uns die 4. Welle für das Frühjahr? Und die gleiche Frage stellt sich für den kommenden Herbst und Winter, die Prognosen gehen hier in alle Richtungen. Trotz dieses Unsicherheitsfaktors möchte ich einen kleinen Ausblick auf meine bzw. unsere kommenden Tätigkeiten im ÖGU-Vorstand geben.

Ein wichtiger Punkt auf unserer Agenda, der zeitnah abgearbeitet werden soll, ist die Fertigstellung des neuen urologischen Facharzt-Ausbildungskatalogs/des Uro-Rasterzeugnisses. Seit drei Jahren wird nun schon an einem vernünftigen, qualitativ hochwertigen und für die Ausbildungskliniken praktikablen Konzept der Ausbildungsordnung gearbeitet.

Sehr kontrovers sind hierbei immer noch die Meinungen zur Höhe der notwendigen Richtzahlen für Ausbildungs-Operationen, die letztendlich einen wichtigen Teil der Facharztreihe bestätigen sollen. Hier gibt es, auch im internationalen Vergleich, leider nur sehr wenig evidenzbasierte Daten zur Lernkurve in der urologisch-operativen Ausbildung. Diskutiert wurden auch Klinikrotationen von Assistenzärzten, um die Erfüllung dieser – zum Teil sehr hohen – operativen Richtzahlen zu erreichen. Obwohl diese Idee sicherlich positiv zu bewerten ist, bleiben jedoch gravierende Hindernisse in der praktischen Durchführung.

Zusätzlich zur Diskussion stehen auch noch der quantitative Nachweis der Sonografie urologischer Organe und die Verpflichtung zur Durchführung theoretischer/praktischer Ausbildungskurse in urologischen Spezialdisziplinen, wie z. B. der Urodynamik. Unser Ziel ist es, diesen Sommer das Konzept bei der Ärztekammer einzureichen.

Ein zweiter Punkt ist die ÖGU-Jahrestagung, welche in den letzten Jahren in den Stahlwelten der Voestalpine in Linz, traditionell im November, stattgefunden hat. Linz war der Austragungsort fast aller 57 Tagungen.

Auf Wunsch des Vorsitzenden der Fortbildungskommission, Doz. Harun Fajkovic, und auch auf die kritische Anfrage mehrerer Mitglieder der ÖGU haben wir nun den Veranstaltungsstandort mit all seinen Vor- und Nachteilen im Vorstand der ÖGU lebhaft diskutiert. Es laufen gerade Sondierungsmöglichkeiten für die Nutzung alternativer Räumlichkeiten in Linz. Zusätzlich wird aber auch der Standort Linz hinterfragt, wobei als mögliche neue Kongressstädte für die Jahrestagung aufgrund ihrer geografischen Lage und der Erreichbarkeit nur Salzburg, Innsbruck und Wien infrage kommen. Einig sind wir uns bereits, dass der jährliche Termin Anfang November nicht infrage gestellt werden sollte. Aufgrund der geringen Zeit für die notwendige Planung wird in diesem Jahr die 58. Jahrestagung aber wie gehabt in den Stahlwelten der Voestalpine in Linz im November stattfinden. Für das Jahr 2023 und die Austragung der 59. Jahrestagung der ÖGU wird aber ein neuer Standort präsentiert werden, der dann hoffentlich die Wünsche aller Mitglieder und der Veranstalter befriedigen wird.

Zum Thema Covid-Impfung hat sich die ÖGU zusammen mit dem BVU, im Besonderen mit dem Vorsitzenden Dr. Karl Dorfinger, mit einem klaren Statement pro Impfung positioniert. Für die Publikmachung dieses Statements wurde jeweils ein Poster an alle Ordinationen und Kliniken im Lande gesendet, mit der Bitte, dieses im Wartebereich den Patienten sichtbar aufzuhängen.

In diesem Sinne: Bleiben Sie gesund! Ihr

Steffen Krause

Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie

■06



Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,

während um uns herum eine Krise auf die andere folgt und andere Krisen schon seit Langem nicht zu einem Ende kommen, ist nun sogar ein Krieg in Europa ausgebrochen!

Bei allem Leid und den Sorgen, mit den wir täglich konfrontiert sind, muss ich mich aus Sicht der Abteilungen leider erneut darauf hinweisen, dass es für uns mit immer wiederkehrenden Personalausfällen und Kapazitätsengpässen derzeit extrem schwer ist, um die Patienten adäquat zu versorgen.

Trotzdem möchte ich hier die Gelegenheit ergreifen und den Herausgebern der ÖGU Aktuell (früher NÖGU), Prof. Stefan Madersbacher und Doz. Stephan Hruby, alles Gute wünschen, die mit einem neuen Verlag und einer überarbeiteten Struktur des Journals es weiterhin ermöglichen, in Österreich ein Fachorgan der Gesellschaft anzubieten.

Wesentliche Aspekte der Arbeit innerhalb der Österreichischen Gesellschaft für Urologie wurden bereits vom Präsidenten dargelegt, ich möchte an dieser Stelle ausdrücklich Prof. Stephan Krause alles Gute wünschen für seine Präsidentschaft! Er hatte einen hervorragenden Vorgänger, der es in einer schwierigen Zeit mit einem großen Maß an Ruhe und Pragmatismus verstanden hat, die ÖGU in einem ruhigen Fahrwasser zu halten.

Wie schon des Öfteren erwähnt, ist es jedoch ausdrücklich notwendig, dass nicht nur im Vorstand oder in den Arbeitskreisen die entsprechende Arbeit erbracht wird, sondern dass auch möglichst breit bei den Mitgliedern eine Auseinandersetzung mit unseren Anliegen passiert und auch eine Teilnahme an den Projekten angestrebt wird. So ist es beispielsweise bei einer Aussendung betreffend die Nachfolge der Betreuung der Homepage zu keiner einzigen Rückantwort aus Österreich gekommen und es ist nach wie vor niemand in der Lage, die Nachfolge von Prof. Markus Margreiter als EDV-Beauftragter der ÖGU anzutreten.

In der Hoffnung auf ein baldiges persönliches Wiedersehen im Rahmen einer urologischen Veranstaltung, einer Verbesserung der Kapazitäten ohne Coronaausfälle und einer regen Beteiligung an unserer ÖGU

mit ganz herzlichen Grüßen

Anton Ponholzer

Generalsekretär der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie

■06

TERMINE

3.–4. Juni 2022
bvU Frühjahrstagung
 Salzburg
www.urologisch.at

22. Juni 2022
Webinarserie Urologie 2022 – Teil 2
 online
www.uro-fbk.at

3.–7. Juni 2022
ASCO Annual Meeting
 Chicago, online
<https://conferences.asco.org/am/attend>

1.–4. Juli 2022
37th EAU Annual Meeting
 Amsterdam
<https://eaucongress.uroweb.org/>

7. September 2022
The 52nd ICS Annual Meeting
 Wien
www.ics.org/2022

16.–17. September 2022
Challenges and Pitfalls – der schwierige nichtalltägliche Fall und/oder der Weg aus einer schwierigen Situation
 Wien
www.uro-fbk.at

21.–24. September 2022
74. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)
 Hamburg
www.urologenportal.de

21. September 2022
Webinarserie Urologie 2022 - 3
 online
www.uro-fbk.at

7.–8. Oktober 2022
Endourologiesymposium
 Linz, online
www.uro-fbk.at

7.–8. Oktober 2022
Medikamentöse Tumorthherapie urologischer Karzinome
 Linz
www.urocampus.at

9.–13. September 2022
ESMO Congress 2022
 Paris
www.esmo.org

21. September 2022
Webinarserie Urologie 2022 – Teil 3
 online
www.uro-fbk.at

14. Oktober 2022
3. Kongress der Österreichischen Gesellschaft für Roboterchirurgie
 Wien
www.roboterchirurgie.at

18.–19. November 2022
4. Onkologisch-Laparoskopisches und Roboterchirurgisches Herbstsymposium
 Stift Göttweig



Update aus dem Arbeitskreis der AssistenzärztInnen der Österreichischen Gesellschaft für Urologie (AAÖGU)

Erste Zwischenbilanz aus dem AAÖGU und geplante Projekte 2022

Mit November haben sich Dr. Pallauf und Dr. Stangl-Kremser nach 3 Jahren intensiver Tätigkeit als Vorstandsteam wohlverdient aus dem Arbeitskreis zurückgezogen. Nach einer Einarbeitungsphase ist es nun Zeit, einen kurzen Überblick über die bisherige Arbeit und vor allem einen Ausblick zu den geplanten Projekten des neu konstituierten erweiterten Vorstands zu geben.

MIC-Trainingskurs für Laparoskopie

Am 12. März hat in Zusammenarbeit mit dem AK Laparoskopie und roboterassistierte Chirurgie ein MIC-Trainingskurs für Laparoskopie im Karl-Landsteiner-Institut in Leonding/Linz für 18 Assistenzärzt*innen stattgefunden. Durch entsprechende Unterstützung von BK Medical konnte an einer eigenen Station auch der intraoperative Ultraschall geübt werden. Aufgrund des starken Andrangs sowie des guten Feedbacks sind weitere Auflagen geplant.

„Curriculum urologicum“

Insgesamt sind heuer vier Veranstaltungen des bekannten Formats „Curriculum urologicum“ geplant. Hierbei handelt es sich um eine Fortbildungsveranstaltung mit dem Ziel der regionalen Vernetzung sowie der niederschweligen Diskussions- und Austauschmöglichkeit unter Assistenzärzt*innen.

Bereits im April fand in Graz die erste Veranstaltung dieses Formats statt. Prof. Sasha Ahyai (Vorstand Univ.-Klinik für Urologie Graz) und Priv.-Doz. Luis Kluth (geschäftsführender Oberarzt Univ.-Klinik für Urologie Frankfurt) haben über die Therapie des nicht metastasierten Harnblasenkarzinoms sowie Methoden der Harnableitung referiert; die Hauptorganisation der Veranstaltung lag bei Ass. Dr. Stephanie Schöpfer.

Die nächste Veranstaltung wird am 25. Mai in St. Pölten stattfinden. Dr. Mock wird einen Einblick in die rekonstruktive Chirurgie der Urologie geben. Die Haupt-



Abb. 1: Neues Logo des Arbeitskreis der AssistenzärztInnen der Österreichischen Gesellschaft für Urologie (AAÖGU)

organisatorin ist Dr. Veronika Dragschitz. Weitere Veranstaltungen in Linz und Innsbruck für die zweite Jahreshälfte sind in Planung.

TOB – Think out of the box

Von 30. September bis 1. Oktober wird die Fortbildung „TOB – Think out of the box“ in Salzburg stattfinden. Es sind diverse Vorträge über „vernachlässigte“ Themengebiete der Urologie sowie aus anderen Fachrichtungen geplant, die jedoch in unserem Arbeitsalltag eine wichtige Rolle spielen. Das genaue Programm befindet sich noch in Arbeit.

Für Assistenzärzt*innen werden die Anreise- und Übernachtungskosten vonseiten des Arbeitskreises übernommen.

Ö-BAY: gemeinsame Session mit der GeSRU

Im Rahmen des Ö-BAY im Mai werden wir gemeinsam mit der GeSRU eine Session zum Thema des muskelinvasiven Blasenkarzinoms explizit für Assistenzärzt*innen gestalten. Doz. Renate Pichler von der Universitätsklinik Innsbruck hat sich dankenswerterweise bereit erklärt, uns zu unterstützen. Im Rahmen einer en-

geren Zusammenarbeit mit unseren deutschen Kolleg*innen befinden sich noch weitere Projekte in Planung.

EAU/ESU: Bootcamp für Erst-Jahres-Assistenzärzt*innen

Aktuell befinden wir uns in intensiven Gesprächen mit der European School of Urology (ESU) zur Implementierung des „Bootcamp“-Formats der EAU/ESU in Österreich. Es handelt sich um einen standardisierten Ganztageskurs mit Hands-on-Training in Laparoskopie, transurethraler Resektion, Ureterorenoskopie und Zystostomie/Harnableitung für junge Assistenzärzt*innen. Wir bemühen uns bereits, einen ersten „Probelauf“ für das laufende Jahr am ASU zu organisieren. Im Vollausbau soll der Kurs (im Idealfall) für alle Erst-Jahres-Assistenzärzt*innen jährlich angeboten werden.

How to master FEBU: für erfahrene Assistenz- und junge Fachärzt*innen

Für erfahrene Assistenzärzt*innen und junge Fachärzt*innen wird am 31.05.2022 eine Online-Fortbildung „How to master FEBU“ als Vorbereitung für die mündliche Prüfung in Warschau veranstaltet.

Mentor-Mentee-Reisestipendien für EAU und ESMO

Um die Teilnahme an internationalen Kongressen zu unterstützen, bieten wir heuer zwei Mentor-Mentee-Reisestipendien für den EAU- bzw. den ESMO-Kongress an. Hier werden Teilnahme, Reise- und Unterkunftskosten für einen/eine Assistenzärzt*in übernommen.

Vor Ort besteht die Möglichkeit, sich mit fachlichen Fragen an einen erfahrenen Mentor/eine erfahrene Mentorin zu wenden. Hierfür haben sich dankenswerterweise Doz. Isabel Heidegger von der Univ.- Klinik Innsbruck und Dr. Kilian Gust vom AKH Wien zur Verfügung gestellt. Als Gegenleistung muss ein Highlightvortrag im Rahmen unserer Veranstaltungen gehalten werden. Unterstützt werden die Projekte jeweils von Takeda bzw. Janssen.

Ausbildungssituation und jährliche Umfrage

Standespolitisch liegt unser Schwerpunkt selbstverständlich auf der Ausbildungssituation der Assistenzärzt*innen für Urologie und Andrologie in Österreich. In den Gremien der ÖGU und EAU/ESU versuchen wir, uns aktuell wieder vermehrt aktiv einzubringen.

Als Maßstab gilt für uns nicht zuletzt die jährliche Online-Ausbildungsumfrage des AAÖGU, die auch heuer in bewährtem

Format wieder im Rahmen der Austrian School of Urology durchgeführt werden wird. Schwerpunkte sind wie in den letzten Jahren die operative Ausbildung mit Fokus auf die offene Chirurgie, Forschungsmöglichkeiten sowie auch notwendige Anpassungen des Arbeitsalltages aufgrund des Arbeitszeitgesetzes.

Überarbeitung des urologischen Rasterzeugnisses

Die durch den Think Tank der ÖGU angestoßene Überarbeitung des urologischen Rasterzeugnisses soll in den kommenden Monaten vonseiten des ÖGU-Vorstandes endlich abgeschlossen werden. Von dem Projekt eines digitalen Logbuches (vgl. GeSRU-App) wurde aufgrund laufender Projekte innerhalb der österreichischen Ärztekammer vorerst Abstand genommen.

Webauftritt und neues Logo

Schlussendlich haben wir unseren Webauftritt inkl. nützlicher Links auf urofbk.at verschoben und präsentiert uns seit Jahresbeginn mit einem neuen Arbeitskreislogo (siehe oben). Unsere Mitglieder werden laufend (mindestens 4x jährlich) über unseren Newsletter mit Informationen zu aktuellen Entwicklungen versorgt; Hauptverantwortlicher: Ass. Dr. Jacob Pfuner.

Wir freuen uns auf die kommende Zeit und hoffen auf viele tolle Veranstaltungen und rege Beteiligung vonseiten unserer Kolleg*innen. Wir sind jederzeit offen für neue Ideen und gemeinsame Projekte! Auch Mitarbeit ist jederzeit willkommen! ■

Autoren:

Dr. David Oswald

Universitätsklinik für Urologie und Andrologie

Universitätskrankenhaus Salzburg

E-Mail: d.oswald@salk.at

Dr. Lukas Steinkellner

Abteilung für Urologie und Andrologie

Ordensklinikum Linz

E-Mail: lukas.steinkellner@ordensklinikum.at

■06

Fachkurzinformation zu Insetat auf Seite 21

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, PD-1/PDL-1 (Programmed Cell Death-1-Rezeptor/Programmed Cell Death-Ligand-1)-Inhibitoren. ATC-Code: L01FF01. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jeder ml des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 10 mg Nivolumab. Eine 4-ml-Durchstechflasche enthält 40 mg Nivolumab. Eine 10-ml-Durchstechflasche enthält 100 mg Nivolumab. Eine 12-ml-Durchstechflasche enthält 120 mg Nivolumab. Eine 24-ml-Durchstechflasche enthält 240 mg Nivolumab. Nivolumab wird mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters gewonnen. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jeder ml des Konzentrats enthält 0,1 mmol (2,5 mg) Natrium. Sonstige Bestandteile: Natriumcitratdihydrat, Natriumchlorid, Mannitol (E421), Diethylenetriaminpentaessigsäure (Pentetsäure), Polysorbat 80 (E433), Natriumhydroxid (zum Einstellen des pH-Werts), Salzsäure (zum Einstellen des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Melanom: OPDIVO ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor-PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation). Adjuvante Behandlung des Melanoms: OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur adjuvanten Behandlung des Melanoms und Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion indiziert (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC): OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab und 2 Zyklen platinbasierter Chemotherapie für die Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bei Erwachsenen, deren Tumoren keine sensitivierende EGFR-Mutation oder ALK-Translokation aufweisen, indiziert. OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. Malignes Pleuramesotheliom (MPM): OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesothelioms bei Erwachsenen indiziert. Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC): OPDIVO ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert. OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). OPDIVO ist in Kombination mit Cabozantinib für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Klassisches Hodgkin-Lymphom (classical Hodgkin lymphoma, cHL): OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert. Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals-Bereichs (squamous cell cancer of the head and neck, SCCHN): OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Urothelkarzinom: OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert. Adjuvante Behandlung des muskulinvasiven Urothelkarzinoms (muscle invasive urothelial carcinoma, MIUC): OPDIVO ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des muskulinvasiven Urothelkarzinoms (MIUC) mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen mit hohem Rezidivrisiko nach radikaler Resektion des MIUC indiziert (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Kolorektalkarzinom (colorectal cancer, CRC) mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (Mismatch repair deficient, dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (microsatellite instability high, MSI-H): OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC): OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). OPDIVO ist in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen indiziert (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert. Adjuvante Behandlung der Karzinome des Ösophagus (esophageal cancer, EC) oder des gastroösophagealen Übergangs (gastro-esophageal junction cancer, GEJ): OPDIVO ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie indiziert (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) oder des Ösophagus: OPDIVO ist in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus bei Erwachsenen indiziert, deren Tumoren PD-L1 (Combined Positive Score [CPS] ≥ 5) exprimieren. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 (der Fachinformation) genannten sonstigen Bestandteile. **INHABER DER ZULASSUNG:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irland. Kontakt in Österreich: Bristol-Myers Squibb GesmbH, Wien, Tel. +43 1 60143-0. **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** NR, apothekenpflichtig. **STAND:** 04/2022. Weitere Angaben, insbesondere zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln oder sonstige Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.



Neue Hybrid- und Online-Fortbildungsformate

Neues aus der Fortbildungskommission

Im Namen der Fortbildungskommission der ÖGU darf ich Sie alle ganz herzlich zum neuen Format „ÖGU Aktuell“ begrüßen.

Die initial sehr ungewohnten Zeiten mit starken Einschränkungen des öffentlichen und beruflichen Lebens in der Covid-19-Pandemie haben uns bewegt, das Thema „Fortbildung“ neu auszurichten und neu zu definieren. Die Herausforderungen waren selbstverständlich nicht nur rein auf die Pandemie beschränkt, sprich Absagen von Kongressen und Fortbildungen, sondern umfassten diverse Aspekte, u. a. Digitalisierung, Globalisierung und Modernisierung. Die Fortbildungskommission sieht sich in der Aufgabe, die Wissenschaft, Forschung und Fortbildungen in Österreich kontinuierlich zu fördern und somit letztendlich die urologische Versorgung nach aktuellem Stand der Wissenschaft zu gewährleisten. Die Agenda der Fortbildungskommission im Jahr 2021 umfasste zahlreiche Projekte in dieser Richtung. Die wichtigsten waren zweifelsfrei die neue Online-Fortbildungsreihe der Fortbildungskommission der ÖGU, die Hybrid-Jahrestagung im Jahr 2021 und die neue gemeinsame Homepage der Fortbildungskommission und der Arbeitskreise (www.uro-fbk.at).

Live und on demand: die Online-Fortbildungsreihe der Fortbildungskommission der ÖGU

Die Digitalisierung in der Medizin hat mit der Pandemie an Wertigkeit gewonnen. Zu den gewohnten digitalen Medien, wie z. B. der Recherche von wissenschaftlichen Artikeln oder internationalen bzw. nationalen Leitlinien, wurde das Spektrum massiv in Richtung Fortbildungsangebot und Meetings erweitert, auch bei großen internationalen Kongressen wie ASCO, EAU und AUA. Nach einem erfolgreichen Start im Jahr 2021 mit insgesamt fünf Webinaren, zahlreichen Vorträgen von hochkarätigen Experten aus sämtlichen Arbeitskreisen und einer sehr hohen „Einschaltquote“ wird das Kooperationsprojekt der Fortbildungskommission und der Arbeitskreise

auch im Jahr 2022 fortgesetzt. Diese werden in den Monaten April, Juni, September und Dezember stattfinden und erweitern auch in diesem Jahr das Portfolio der Fortbildungen der ÖGU. Die Themengebiete umfassen auch dieses Jahr spannende Gebiete der Urologie, von der PSMA-Theragnostik bis zum Mikrobiom in der Andrologie, einschließlich eines „Best of 2022“ zum Jahresende, was bereits 2021 für die höchsten Anmeldequoten und exzellentes Feedback gesorgt hat. Für alle Mitglieder, welche die Webinare in der Live-Ausstrahlung verpasst haben, gibt es die Möglichkeit, auf der Homepage der Fortbildungskommission unter „e-learning“ auf die Webinare als Komplettpaket mit DFP-Punkten (www.uro-fbk.at/e-learning) oder als On-demand-Inhalt in der „Library“ (www.uro-fbk.at/library) zuzugreifen.

Save the date – 3.–5. 11. 2022: Jahrestagung der ÖGU im Hybrid- Format

Die Förderung von Wissenschaft und Forschung basiert nicht nur auf Vorträgen und Kursen, sondern sicher auch auf persönlichen und sozialen Aspekten. Deswegen war es mir eine besondere Freude, dass die Jahrestagung 2021 als Hybrid-Kongress stattgefunden hat. An dieser Stelle darf ich mich bei allen Mitgliedern für das große Interesse, vor Ort und online, an der Jahrestagung 2021 in Linz bedanken. In Zusammenarbeit mit dem Vorstand, den Arbeitskreisen, zahlreichen Referenten, internationalen Gästen und unseren Partnern aus der Industrie war die Veranstaltung ein großer Erfolg und wir konnten die exzellente Arbeit der vergangenen Jahre fortsetzen, trotz Covid-19 und all seinen Herausforderungen. Zahlreiches positives Feedback und die Unberechenbarkeit von SARS-CoV-2 haben uns dazu bewegt, auch 2022 die Jahrestagung in Linz vom 3. bis 5. 11. 2022 im Hybrid-Format zu organisieren. Wir laden alle Mitglieder ganz herzlich ein.

Neue Online-Präsenz der Fortbildungskommission und der Arbeitskreise

Im Zeichen der Digitalisierung und Modernisierung steht auch das Projekt einer gemeinsamen zentralen Homepage der Fortbildungskommission und der Arbeitskreise. Die bereits letztes Jahr als Kooperationsprojekt entwickelte Plattform vereint unterschiedliche Möglichkeiten zur kontinuierlichen Förderung der Wissenschaft, Forschung und Fortbildung der Urologie. Die Inhalte werden nutzerfreundlich und übersichtlich präsentiert, u. a. Webinare der Online-Fortbildungsreihen, ein zentraler Fortbildungskalender und eine Präsenz der Arbeitskreise für interessierte neue Mitglieder. Auch gibt es die Möglichkeit, sich für diverse Veranstaltungen über diese Homepage anzumelden. Besonders interessant für junge Kolleg*innen ist die Übersicht über die derzeitigen Stipendien und Fördermöglichkeiten. Die Plattform wird ständig wachsen und laufend aktualisiert. Ich hatte bereits in meinem letzten Beitrag aufgerufen, einen optimalen Weg in ungewohnten Zeiten zu finden und konsequent umzusetzen.

Das ist uns gemeinsam hervorragend gelungen und ich möchte mich bei allen für das Vertrauen bedanken. Dennoch geht die Reise selbstverständlich weiter und ich freue mich erneut, Sie alle einzuladen, diesen Weg weiterhin zu beschreiten. In der Hoffnung, dass wir uns bei einem Webinar, einer Fortbildungsveranstaltung oder auf unserer Jahrestagung in Linz sehen werden, wünsche ich allen viel Durchhaltevermögen in diesen herausfordernden Zeiten. ■

Autor:

Assoc. Prof. Priv.-Doz. **Harun Fajkovic**
Medizinische Universität Wien
Universitätsklinik für Urologie
Vorsitzender der Fortbildungskommission
E-Mail: harun.fajkovic@meduniwien.ac.at

■06

Kollaboration: AGO/WAAGO & ÖGU

„Masterclass in Clinical Cancer Research“ Bewerbung für 15.–18. 9., Gersberg Alm

Dieses Jahr findet erstmals die „Masterclass in Clinical Cancer Research“ statt. Dieses Seminar, das vom Wissenschaftsausschuss der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO/WAAGO) und der Österreichischen Gesellschaft für Urologie (ÖGU) in Kooperation ins Leben gerufen wurde, soll jungen gynäko- und uro-onkologisch interessierten Fachärztinnen und Fachärzten bzw. Assistenzärztinnen und Assistenzärzten gegen Ende ihrer Ausbildung die Durchführung und das Verständnis von wissenschaftlichem Arbeiten näherbringen.

In zwei intensiven Tagen werden dabei durch hochkarätige nationale und internationale Vortragende Grundbausteine wissenschaftlichen Arbeitens (Studien-design, Wahl des geeigneten Endpunktes, statistische Basics, Ethik, GCP etc.) erarbeitet, und es wird die kritische Auseinandersetzung mit Studien unter anderem anhand von Fallbeispielen in Kleingruppen erlernt. Zusätzlich sollen in Kleingruppen Entwürfe von innovativen Studienprotokollen ausgearbeitet und am Ende des Seminars präsentiert.

Die „Masterclass in Clinical Cancer Research“ bietet eine einmalige Chance, in

einem intensiven Seminar von gynäko-onkologischen und uro-onkologischen Spezialisten fundiertes Wissen zu klinischer Forschung zu erlangen.

Datum

15. 9. 2022 (18:30 Uhr) bis
18. 9. 2022 (Abreise nach dem Frühstück)

Ort

Hotel Die Gersberg Alm, Salzburg

Kosten

Die Kosten für Seminar, Nächtigungen und Verpflegung werden von den Organi-

satoren (AGO/WAAGO und ÖGU) übernommen. Die Kosten für die individuelle Anreise tragen die Teilnehmer. Bei kurzfristiger Absage (weniger als 48h vor Beginn) bzw. Nichterscheinen werden die Hotelkosten in Rechnung gestellt.

Voraussetzungen

- gynäko-onkologisch bzw. uro-onkologisch interessierte Assistenzärzte am Ende ihrer Ausbildung oder junge Fachärzte
- Interesse an wissenschaftlichem Arbeiten und klinischer Forschung
- Interesse an aktiver Beteiligung innerhalb der Fachgesellschaften
- Bewerbungsschreiben

Bewerbungen bis spätestens 16. 6. 2022

Senden Sie bitte ein kurzes, prägnantes Bewerbungsschreiben und CV (inkl. Publikationsliste, falls vorhanden) **bis spätestens 16. 6. 2022** an Frau Ingrid Zeimet-Kirchmair (kontakt@ago-austria.at).

Auswahlverfahren

Die Auswahl der Teilnehmer erfolgt durch das wissenschaftliche Komitee der „Masterclass in Clinical Cancer Research“.

Kontakt:

Ingrid Zeimet-Kirchmair

E-Mail: kontakt@ago-austria.at

■ 061215



Abb. 1: Bewerbungen für die „Masterclass in Clinical Cancer Research“ im Hotel Gersberg Alm vom 15. bis 18. 9. 2022 können bis 16. 6. 2022 eingereicht werden (Foto mit freundlicher Genehmigung von Romantik Hotel Die Gersberg Alm)

Im Gespräch mit Prim. Univ.-Prof. Dr. Sascha A. Ahyai

„Täglich Neues lernen und sich entwickeln“

Univ.-Prof. Sascha A. Ahyai ist seit Ende 2021 Vorstand der Urologie der Medizinischen Universität Graz. Weshalb ist er nach Graz gekommen?

Was interessiert ihn an der Urologie? Und was ist ihm wichtig?

Herr Professor Ahyai, warum haben Sie sich entschieden, nach Graz zu gehen?

S. Ahyai: Die Ausschreibung eines Ordinariates hat mich sehr gereizt, weil man als Arzt viele spannende Möglichkeiten zum Arbeiten bekommt. Graz war als renommierte Klinik mit einem großen Einzugsgebiet natürlich besonders interessant. Dazu kommen noch Aspekte wie eine schöne Gegend, die Möglichkeit, im Winter Ski zu fahren, im Sommer auf die Berge zu gehen und in der Nähe von Italien zu leben – da hat also auch das Emotionale eine wichtige Rolle gespielt.

Sie waren zuvor in Deutschland tätig. Wo sehen Sie Unterschiede zu Österreich?

S. Ahyai: Das deutsche „Diagnose-related group“ (DRG)-System ist sehr leistungsorientiert. Je mehr und komplexer gearbeitet wird, desto besser wird man beurteilt. In der Regel geht man in Deutschland in Vorleistung. Wenn man über die Erwartungshaltung oder das vereinbarte Leistungsspektrum hinausgeht, kann man Personal oder eventuell Gerätschaften nachfordern. Es geht also darum, immer mehr zu machen, irgendwann wird das aber immer schwieriger. In Österreich gibt es ein Grundbudget, der Leistungsaspekt in der Abrechnung steht nicht so stark im Fokus wie in Deutschland. In beiden Systemen gibt es natürlich den Auftrag zur Patientenversorgung. Die zwei Systeme mit unterschiedlichem Ansatz lösen bei mir aber das Gleiche aus, nämlich die Patienten möglichst zeitnah und gut zu versorgen.

Was kann man in Österreich von Deutschland lernen? Was macht Österreich besser?

S. Ahyai: Schwierige Frage. Beides sind sehr gute Gesundheitssysteme, in denen qualitativ hochwertige Medizin praktiziert

wird. Aus meiner Sicht waren die Standardisierung und die Prozessoptimierung in Deutschland schon früh ein großes Thema und sind daher auch weiter vorangeschritten. Es gab und gibt sehr viele SOPs und Zertifizierungsmaßnahmen. Diese stehen hier in Österreich zum Teil noch an, wobei aber schon einiges gemacht wurde. Neben der ärztlichen Leistung und meinen unmittelbaren Kollegen, die ich sehr wertschätze, beeindruckt mich auch die Leistung der Pflege. Der Pflegestandard, der qualitativ hohe Anspruch an sich selbst und die Arbeit im Kontakt sowohl auf der Station, der Ambulanz wie auch im OP sind sehr hoch. Im OP erlebe ich ein sehr aufmerksames Team, das mit dem Operateur arbeitet, und dadurch auch eine sehr gute Teamarbeit.

Was hat Sie in Ihrer Ausbildung geprägt?

S. Ahyai: Ich hatte das Glück, mehrere Mentoren zu haben, die mich entscheidend geprägt haben, sowohl persönlich, menschlich als auch fachlich. Ich habe meine Ausbildung in Berlin begonnen, wo mein Mentor Prof. Rainer Kuntz war, der bekannt für die Etablierung der HoLEP-Eukleation der Prostata ist. Zu dieser habe ich promoviert, mich habilitiert und auch klinisch gearbeitet. Auch heute noch sind die benigne Prostataobstruktion und ihre chirurgische Therapie einer meiner Schwerpunkte.

Mein zweiter Mentor war Prof. Hartwig Huland, ein ganz Großer, wenn es um die operative Therapie des Prostatakarzinoms geht. Bei ihm durfte ich die chirurgisch-onkologische Therapie der Urologie auf höchstem Niveau erwerben. Sein wissenschaftlicher Ansatz der evidenzbasierten Arbeit war für mich prägend, aber auch, dass man Evidenz in Form von Datenakquise selbst schaffen kann. Wir haben große Datenbanken



© FotoStube Homig

Unser Gesprächspartner:
Prim. Univ.-Prof. Dr. **Sascha A. Ahyai**
Universitätsklinik für Urologie
Medizinische Universität Graz
E-Mail: sascha.ahyai@medunigraz.at

etabliert, die prospektiv geführt wurden, und diese mit dem operativen „patient-related“ Outcome verglichen. Dieser Ansatz ist auch in Graz mein Ziel. Wir werden Patientendaten prospektiv aufnehmen, wissenschaftlich auswerten und neben der Wissenschaft auch die Möglichkeit zur Qualitätskontrolle haben. Das eigene Tun zu überprüfen und zu hinterfragen, indem man seine (operativen) Ergebnisse auswertet, habe ich von Prof. Hartwig Huland übernommen.

Als Prof. Margit Fisch, meine dritte Mentorin, nach Hamburg gekommen ist und als erste urologische Ordinaria den Lehrstuhl übernommen hat, durfte ich von ihr die rekonstruktive und prothetische Urologie erlernen – ein Bereich, den nur wenige bespielen und beherrschen. Dies aus erster Quelle zu beziehen, war sehr hilfreich und gibt mir in Graz die Gelegenheit, Patienten auch in diesem Bereich auf hohem Niveau zu versorgen.

Als Mentor möchte ich auch Prof. Friedhelm Schreiter erwähnen, der mit über 80 Jahren immer noch ein guter Ansprechpartner ist. Er hat mir die Prothetik, wie Penisprothesen oder künstlichen Schließmuskel, beigebracht.

Graz ist eine Ausbildungsklinik. Warum soll sich jemand für eine Ausbildung in Urologie entscheiden?

S. Ahyai: Für mich ist es das großartigste Fach, das es gibt, weil es extrem vielseitig ist. Dies fängt an bei kleinen operativen Eingriffen und geht bis hin zu großen und komplizierten Operationen.

Hat jemand mehr Interesse an der Diagnostik und konservativen, medikamentösen Therapie, kann man sich auch nur diesem widmen. Begleitend können wir auch viel wissenschaftlich arbeiten. Ich glaube, es gibt wenige Fächer, die von der Diagnostik bis zur Therapie alles von A bis Z machen. Darüber hinaus bietet die Urologie viele innovative Verfahren. Obwohl die Urologie als ein kleines Fach gilt, ist die weitere Subspezialisierung der Trend – z. B. zum Nierenspezialisten, Prostata- oder Prostatakarzinomspezialisten oder zum Spezialisten für die Blase.

Das Landeskrankenhaus Universitätsklinikum Graz ist ein Klinikum der Maximalversorgung mit einer großen urologischen Abteilung, einem großen Einzugsgebiet und einem entsprechend breiten Spektrum. In der Ausbildung sieht und macht man also alles, was die Urologie zu bieten hat; von kleinen bis zu großen chirurgischen Eingriffen, die gesamte Uroonkologie, die rekonstruktive Urologie, die Steintherapie, wir bieten alle Unterfächer der Urologie an und arbeiten auch interdisziplinär. Das ist der Bonus eines Universitätsklinikums. Es ist wichtig, in die Zukunft zu blicken, damit die Urologie entsprechenden Nachwuchs hat. Daher ist ein wichtiger Punkt, dass wir eine gute Lehre und eine sehr gute Ausbildung ermöglichen.

Sie arbeiten viel zur Prostatahyperplasie, zur urologischen Onkologie und zur funktionellen rekonstruktiven Urologie. Was ist für Sie das Besondere an diesen Teilgebieten der Urologie?

S. Ahyai: Die Uroonkologie ist sehr wichtig. Der häufigste bösartige Tumor beim älteren Mann ist Prostatakrebs, der Hodentumor ist es bei den jungen Männern. Häufig wird von Vertretern anderer Fächer oder von Berufseinsteigern die Rolle der Uroonkologie in der Onkologie unterschätzt. Das Spannende, sowohl klinisch als auch wissenschaftlich, ist die Dynamik in der medikamentösen Tumorthherapie. Beschäftigt man sich nicht ständig damit, ist man nach ein paar Monaten nicht mehr up to date. Es ist also sehr wichtig, am Ball zu bleiben.

Die gutartige Prostatavergrößerung ist ein sehr leidiges Thema für die Patienten. Jeder dritte Mann über 60 hat Beschwerden beim Wasserlassen. Da ist es sehr wichtig, den Patienten entsprechend



Sehen Sie das ungekürzte Interview mit Prim. Sascha A. Ahyai entweder per QR-Code oder unter: www.universimed.com/oegu-video-ahyai

OGU Aktuell
im Gespräch mit



Prim. Univ.-Prof. Dr. Sascha A. Ahyai
Universitätsklinik für Urologie
Medizinische Universität Graz

ihrer Charakteristika verschiedene Therapien anzubieten zu können, als Universitätsklinik natürlich auch chirurgischer Art. Für mich ist es sehr befriedigend, eine BPH-Therapie auf den Patienten zuschneiden zu können.

In der rekonstruktiven Urologie hat man viel mit Narbenbildung zu tun, mit Traumata etc. Es ist ein Fach, das immer seinen Stellenwert behalten wird. Die rekonstruktive Urologie erfordert spezielles Know-how und gleichzeitig Kreativität. Beherrscht man verschiedene Techniken, kann man diese intraoperativ wählen und gestalterisch wirken und so einen enormen Beitrag zur Lebensqualität des Patienten leisten.

Was ist Ihr roter Faden bei der Behandlung eines Patienten?

S. Ahyai: Wenn ich einen Patienten sehe, dann gilt es zunächst, das Krankheitsbild vollständig zu erfassen. Also: Was hat der Patient bzw. die Patientin klinisch, was ist der aktuelle, wissenschaftlich belegte Therapiestand? Dann ist es wichtig, den Patienten mit seinen Komorbiditäten, aber auch seinen Erwartungen und Wünschen zu erfassen. Dies in Einklang miteinander zu bringen, halte ich für die Kunst in der Patientenberatung und -behandlung. Eine Therapie, die zur Genesung führt, das ist das primäre Therapieziel, aber auch der Abgleich mit den Patientenwünschen, -erwartungen und dem Erhalt an Funktionalität.

Worauf achten Sie in Ihrer Arbeit?

S. Ahyai: Mir ist wichtig, dass Arbeit Spaß macht und erfüllend ist. Ich arbeite seit 2000 in der Urologie und es gibt kei-

nen Tag, an dem ich nicht gerne zur Arbeit gegangen bin. Für mich war und ist wichtig, jeden Tag die Möglichkeit zu haben, Interessantes zu lernen und sich zu entwickeln. Diese Möglichkeit möchte ich auch meinen Mitarbeitern geben. Jeder soll ein Konzept davon haben, was er in diesem Jahr lernen möchte. Das soll transparent und besprochen sein und dem Mitarbeiter bzw. der Mitarbeiterin, aber auch den anderen bekannt sein. Wichtig ist mir auch Feedback im gemeinsamen Gespräch. Außerdem ist mir ein wohlwollender, freundlicher und wertschätzender Umgang miteinander sehr wichtig. Zuzuhören und auf Augenhöhe zu kommunizieren ist im täglichen Umgang miteinander in meinem Fokus, sei es mit Kollegen, mit der Pflege oder den Patienten. Ein ehrliches Interesse am Gegenüber ist mir wichtig.

Eine persönliche Frage: Unser Gesundheitsminister geht gerne klettern und Schitouren. Was machen Sie gerne?

S. Ahyai: Sie haben mich am Anfang gefragt, was mich hierher in die Steiermark gebracht hat. Das ist unter anderem auch die Natur. Meine Familie, drei Töchter, meine Frau und ich wohnen sogar halb im Wald, was uns früher in Göttingen möglich war und jetzt wieder geht. Das schätze ich sehr. Wir haben einen Hund, ich reite gerne und bin auch Jäger. Ich verbringe tatsächlich viel Zeit in der Natur mit Menschen und beobachte selbst gerne Wild.

Vielen Dank für das Gespräch!

Das Interview führte **Christian Fexa**

Europäisches Referenznetzwerk für seltene Erkrankungen (ERN)

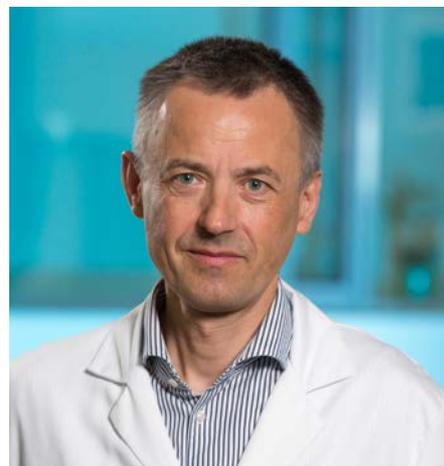
Kinderurologie des Ordensklinikums Linz Vollmitglied des ERN – eUROGEN

Als erste urologische Abteilung Österreichs wurde die Kinderurologie am Ordensklinikum Linz Vollmitglied des European Reference Network – eUROGEN für seltene urologische Erkrankungen. Als einzige Abteilung dieser Art in Österreich ist sie seit mehr als 30 Jahren auf komplexe Fehlbildungen des Urogenitaltraktes spezialisiert.

Seltene Erkrankungen werden über ihre Häufigkeit in der Gesamtbevölkerung definiert. In der EU gilt ein Krankheitsbild als selten, wenn maximal fünf Personen pro 10 000 Einwohner darunter leiden. Sechs bis acht Prozent der europäischen Gesamtbevölkerung sind von seltenen Erkrankungen betroffen. European Reference Networks (ERN) sind spezialisierte Netzwerke für seltene Erkrankungen in ganz Europa. Ziel der ERN ist es, Expertise über Ländergrenzen hinweg zu vernetzen, Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit seltenen Erkrankungen zu verbessern, Forschung zu ermöglichen und klinische Leitlinien zu entwickeln. Aktuell gibt es 24 verschiedene Referenznetzwerke.

Anerkannte Expertise für seltene urologische Erkrankung bei Kindern

Die Kinderurologische Abteilung des Ordensklinikum Linz wurde nun als Vollmitglied des ERN – eUROGEN, eines Referenznetzwerk für seltene Erkrankungen des Urogenitaltraktes, anerkannt und ist somit die erste urologische Abteilung in Österreich mit dieser Qualifikation. Seit 2019 ist die Abteilung zertifiziertes nationales Expertisezentrum für seltene Erkrankung und assoziiertes Mitglied des ERN – eUROGEN. Um als Vollmitglied ausgezeichnet zu werden, müssen strenge Kriterien in puncto Mitarbeiterqualifikation, fachlicher Expertise und Infrastruktur sowie der Patientenversorgung erfüllt sein.



Prim. Univ.-Doz. Dr. Josef Oswald, Leiter der Kinderurologischen Abteilung, Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern



Abb. 2: An der „Blasenschule“ der Kinderurologie werden die jungen Patienten von ausgebildeten Urotherapeutinnen unterstützt

Die Zusammenarbeit der Kinderurologie mit der Kinderanästhesie, der Nuklearmedizin und der Pädiatrie ermöglicht hochspezialisierte Teams. Diese bieten den jungen Patienten von der kindgerechten Isotopendiagnostik bis hin zur Operation und Nachbehandlung in der Blaseschule die bestmögliche Behandlung. „Als nationales Expertisezentrum sind wir bereits seit zwei Jahren Anlaufstelle für seltene kinderurologische Erkrankungen, auch über Österreichs Grenzen hinaus. Die Ernennung zum Vollmitglied des Referenznetzwerkes eUROGEN bedeutet eine Anerkennung unserer Leistungen insbesondere der vergangenen Jahre. Dies erlaubt uns eine intensivere Vernetzung mit internationalen Experten und Forschung in diesem Bereich, um unseren Patienten weiterhin Behandlung auf höchstem internationalem Niveau zu bie-

ten“, sagt Prim. Univ.-Doz. Dr. Josef Oswald, Vorstand der Kinderurologischen Abteilung des Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern.

Frühdiagnostik und hochinnovative Operationsmethoden

Die Kinderurologie des Ordensklinikums Linz ist auf seltene Erkrankungen des Urogenitaltraktes spezialisiert und sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie österreichweit federführend. Ein großer Teil der seltenen Erkrankungsbilder sind angeborene Fehlbildungen, deren Behandlung hochinnovative Operationsmethoden und komplexe Behandlungspläne notwendig macht. Herausragende Pionierleistungen sind etwa künstliche Harnblasen, die aus Dünndarm geformt werden, sowie komplexe uroplastische Rekonstruktionen. Viele Fehlbildungen werden bereits vor der Geburt diagnostiziert, die Operationen werden im ersten Lebensjahr durchgeführt, damit späteren Schäden an den Nieren vorgebeugt werden kann. „Angeborene Fehlbildungen des Urogenitaltraktes bedeuten für die Betroffenen einen enormen Leidensdruck und sind im schlimmsten Fall sogar lebensbedrohlich. Unser Fokus liegt auf der Frühdiagnostik, um gegebenenfalls so früh wie möglich operieren zu können. Unser Ziel ist es, unsere kleinen Patienten vor dauerhaften Schäden an den Nieren, die zur Dialyse oder Niereninsuffizienz führen können, zu bewahren und ihnen ein normales Leben zu ermöglichen“, erklärt Oswald.

Jährlich werden an der Kinderurologie des Ordensklinikums Linz mehr als



Abb. 3: Viele Fehlbildungen werden bereits vor der Geburt diagnostiziert und müssen im ersten Lebensjahr operiert werden, damit späteren Schäden an den Nieren vorgebeugt werden kann

3000 Kinder stationär aufgenommen. Von 2000 durchgeführten Operationen entfällt rund die Hälfte auf hochkomplexe Eingriffe.

„Die Kinderurologie ist einer unserer spitzenmedizinischen Schwerpunkte im Ordensklinikum Linz, und wir sind besonders stolz darauf“, so die beiden Geschäftsführer des Ordensklinikums Linz, Dr. Stefan Meusburger und MMag. Walter Kneidinger. „Die Anerkennung als Vollmitglied des Europäischen Referenznetzwerks für seltene Erkrankungen ist die verdiente Auszeichnung sowohl der hohen fachlichen Expertise als auch des herausragenden persönlichen Engagements unseres kinderurologischen Teams.“

Bericht: **Christian Fexa** ■06

Quelle:

Medieninformation, Ordensklinikum Linz – Onkologisches Leitspital Oberösterreich, 7. Februar 2022
<https://www.ordensklinikum.at/de/patienten/abteilungen/kinderurologie/>

Fachkurzinformation zum Inserat

Nocutil® 0,1 mg - Tabletten, Nocutil® 0,2 mg - Tabletten. Zusammensetzung: Nocutil 0,1 mg Tabletten: 1 Tablette enthält 0,1 mg Desmopressinacetat entsprechend 0,089 mg Desmopressin. Nocutil 0,2 mg Tabletten: 1 Tablette enthält 0,2 mg Desmopressinacetat entsprechend 0,178 mg Desmopressin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Nocutil 0,1 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 60 mg Lactose-Monohydrat. Nocutil 0,2 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 120 mg Lactose-Monohydrat. Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat, Kartoffelstärke, Povidon (K25), Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid. Anwendungsgebiete: • Zur Behandlung der primären Enuresis nocturna bei Kindern ab 5 Jahren nach Ausschluss organischer Ursachen und wenn andere, nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen erfolglos waren. • Zur Behandlung des Vasopressin-sensitiven zentralen Diabetes insipidus. • Zur Behandlung der Nykturie verbunden mit nächtlicher Polyurie bei Erwachsenen (bei einer Urinproduktion in der Nacht, welche die Blasenkapazität überschreitet). Nocutil wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 5 Jahren. Gegenanzeigen: • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile, • Neurologische Erkrankungen und Demenz, • Primäre und psychogene Polydipsie oder Polydipsie bei Alkoholikern, • Herzinsuffizienz und andere Erkrankungen, die eine Behandlung mit Diuretika erfordern • Hyponatriämie oder eine Prädisposition zu Hyponatriämie • Mäßig starke bis schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min), • Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) Desmopressin - Tabletten sind nicht zur Behandlung von Säuglingen und Kleinkindern (unter einem Alter von 5 Jahren) bestimmt. Pharmakotherapeutische Gruppe: Pharmakotherapeutische Gruppe: Vasopressin und Analoga. ATC Code: H01BA02. Packungsgrößen: Nocutil 0,1 mg – Tabletten: 30 Tabletten. Nocutil 0,2 mg – Tabletten: 15, 60 Tabletten. Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig. Kassenstatus: Nocutil 0,1 mg – Tabletten: Kassenfrei, Yellow Box, RE2. Nocutil 0,2 mg – Tabletten: Kassenfrei, Yellow Box, RE2. Zulassungsinhaber: Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn, Stand der Information: April 2014. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Studie sucht Patient – Patient sucht Studie

Sie wollen Ihren Patienten in eine Studie einbringen? Hier finden Sie eine Auswahl aktueller nationaler und internationaler Studienprotokolle und deren Kontaktpersonen.

A Phase 3, Randomized, Comparator-controlled Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination with Bacillus Calmette-Guerin (BCG) in Participants with High-risk Non-muscle Invasive Bladder Cancer (HRNMIBC) that is either Persistent or Recurrent Following BCG Induction or that is Naïve to BCG Treatment (KEYNOTE-676) (Sponsor: MSD)

Studien-Koordinatoren:

Dr. Stephan Korn
Universitätsklinik für Urologie
Medizinische Universität Wien
E-Mail: stephan.korn@meduniwien.ac.at

Prim. Dr. Wolfgang Loidl
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen
Abteilung für Urologie & Andrologie
E-Mail: wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

PSMAddition: An International Prospective Open-label, Randomized, Phase III Study comparing 177Lu-PSMA-617 in combination with Standard of Care, versus Standard of Care alone, in adult male patients with Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) (Sponsor: Novartis)

Studien-Koordinatoren:

Dr. Stephan Korn
Universitätsklinik für Urologie
Medizinische Universität Wien
E-Mail: stephan.korn@meduniwien.ac.at

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Isabel Maria Heidegger-Pircher
Department für Urologie
Medizinische Universität Innsbruck
E-Mail: isabel-maria.heidegger@i-med.ac.at

Prim. Dr. Wolfgang Loidl
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen
Abteilung für Urologie & Andrologie
E-Mail: wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

An Open-label, Randomized, Phase 3 Study of MK-6482 in Combination With Lenvatinib (MK-7902) vs Cabozantinib in Participants With Advanced Renal Cell Carcinoma Who Have Progressed After Prior Anti-PD-1/L1 Therapy

Studien-Koordinator:

Dr. Stephan Korn
Universitätsklinik für Urologie
Medizinische Universität Wien
E-Mail: stephan.korn@meduniwien.ac.at

THOR: A Phase 3 Study of Erdafitinib Compared With Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in Subjects with Advanced Urothelial Cancer and Selected FGFR Gene Aberrations (Sponsor: Janssen)

Studien-Koordinatoren:

Dr. Stephan Korn
Universitätsklinik für Urologie
Medizinische Universität Wien
E-Mail: stephan.korn@meduniwien.ac.at

Tanja Steininger- Ziegler, MSc
Barmherzige Brüder Wien
E-Mail: tanja.steininger@bbwien.at

Prim. Dr. Wolfgang Loidl
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen
Abteilung für Urologie & Andrologie
E-Mail: wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

A Phase 3, Randomized, Double-blind Trial of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Enzalutamide Versus Placebo Plus Enzalutamide in Participants With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) (KEYNOTE-641) (Sponsor: MSD)

Studien-Koordinatoren:

Dr. Stephan Korn
Universitätsklinik für Urologie
Medizinische Universität Wien
E-Mail: stephan.korn@meduniwien.ac.at

Prim. Dr. Wolfgang Loidl
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen
Abteilung für Urologie & Andrologie
E-Mail: wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

A Randomized Open-Label Phase III Study of Sacituzumab Govitecan Versus Treatment of Physician's Choice in Subjects with Metastatic or Locally Advanced Unresectable Urothelial Cancer (Sponsor: GILEAD)

Studien-Koordinatoren:

Dr. Stephan Korn
Universitätsklinik für Urologie
Medizinische Universität Wien
E-Mail: stephan.korn@meduniwien.ac.at

Tanja Steininger- Ziegler, MSc
Barmherzige Brüder Wien
E-Mail: tanja.steininger@bbwien.at

Prim. Dr. Wolfgang Loidl
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen
Abteilung für Urologie & Andrologie
E-Mail: wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

Clinical Protocol CA017078: A Phase 3, Randomized, Study of Neoadjuvant Chemotherapy alone versus Neoadjuvant Chemotherapy plus Nivolumab or Nivolumab and BMS-986205, Followed by Continued Post-Surgery Therapy with Nivolumab or Nivolumab and BMS-986205 in Participants with Muscle-Invasive Bladder Cancer (Sponsor: BMS)

Studien-Koordinatoren:

Dr. Stephan Korn
Universitätsklinik für Urologie
Medizinische Universität Wien
E-Mail: stephan.korn@meduniwien.ac.at

Prim. Dr. Wolfgang Loidl
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen
Abteilung für Urologie & Andrologie
E-Mail: wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

A Phase 1 Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Prostate Specific Membrane Antigen Half-life Extended Bispecific T-cell Engager AMG 160 in Subjects With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (Sponsor: Amgen)

Studien-Koordinator:

Dr. Stephan Korn
Universitätsklinik für Urologie
Medizinische Universität Wien
E-Mail: stephan.korn@meduniwien.ac.at

PSMAfore: A Phase III, Open-label, Multi-Center, Randomized Study Comparing 177Lu-PSMA-617 vs. a Change of androgen receptor-directed therapy in the Treatment of Taxane Naïve Men with Progressive Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (Sponsor: Novartis)

Studien-Koordinatoren:

Dr. Stephan Korn
Universitätsklinik für Urologie
Medizinische Universität Wien
E-Mail: stephan.korn@meduniwien.ac.at

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Isabel Maria Heidegger-Pircher
Department für Urologie
Medizinische Universität Innsbruck
E-Mail: isabel-maria.heidegger@i-med.ac.at

Prim. Dr. Wolfgang Loidl
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen
Abteilung für Urologie & Andrologie
E-Mail: wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

A Study in Which Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer (nmCRPC) Patients for Whom a Decision to Treat With Darolutamide Has Been Made Before Enrollment Are Observed and Certain Outcomes Are Described (DAROL) (Sponsor: Bayer)

Studien-Koordinatoren:

Dr. Stephan Korn
Universitätsklinik für Urologie
Medizinische Universität Wien
E-Mail: stephan.korn@meduniwien.ac.at

Dr. Michael Lotterstätter
Prim. Univ.-Prof. Dr. Stephan Madersbacher, FEBU
Fellow of the European Board of Urology
Abteilung für Urologie und Andrologie, Wien
E-Mail: Michael.Lotterstaetter@gesundheitsverbund.at
E-Mail: Stephan.Madersbacher@gesundheitsverbund.at

PROCADE: A Multinational Phase 3, Randomized, Double-Blind, Non-inferiority, Efficacy and Safety Study of Oral HC-1119 versus Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) EudraCT number: HC1119-CS-03/ 2019-001144-22

Studien-Koordinator:

OA Dr. Michael Ladurner, FEBU
Univ. Klinik für Urologie
Universitätsklinik Innsbruck
E-Mail: michael.ladurner@tirol-kliniken.at

UROLOGIE IN ÖSTERREICH

A Prospective Observational Cohort Study to Assess miRNA 371 for Outcome Prediction in Patients With Newly Diagnosed Germ Cell Tumors

Studien-Koordinator:

Prim. Dr. Wolfgang Loidl
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen
Abteilung für Urologie & Andrologie
E-Mail: wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

A Study of TAR-200 in Combination With Cetrelimab Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Participants With Muscle-invasive Bladder Cancer (MIBC) of the Bladder (SunRISe-2) (Sponsor: Janssen)

Studien-Koordinator:

Prim. Dr. Wolfgang Loidl
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen
Abteilung für Urologie & Andrologie
E-Mail: wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Acapatamab in Subjects With mCRPC (Sponsor: Amgen)

Studien-Koordinator:

Prim. Dr. Wolfgang Loidl
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen
Abteilung für Urologie & Andrologie
E-Mail: wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

A Study of Nivolumab or Placebo in Combination With Docetaxel in Men With Advanced Castration-resistant Prostate Cancer (CheckMate 7DX) (Sponsor: BMS)

Studien-Koordinator:

Prim. Dr. Wolfgang Loidl
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen
Abteilung für Urologie & Andrologie
E-Mail: wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

Study of Cabozantinib in Combination With Atezolizumab Versus Second NHT in Subjects With mCRPC (CONTACT-02) (Sponsor: Exelixis)

Studien-Koordinator:

Prim. Dr. Wolfgang Loidl
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen
Abteilung für Urologie & Andrologie
E-Mail: wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

A Study of Adding Apalutamide to Radiotherapy and LHRH Agonist in High-Risk Patients With Prostate-Specific Membrane Antigen-Positron Emission Tomography (PSMA-PET) Positive Hormone-Sensitive Prostate Cancer Participants (PRIMORDIUM) (Sponsor: Janssen)

Studien-Koordinator:

Prim. Dr. Wolfgang Loidl
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen
Abteilung für Urologie & Andrologie
E-Mail: wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

Study of Pembrolizumab (MK-3475) Combination Therapies in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (MK-3475-365/KEYNOTE-365) (Sponsor: MSD)

Studien-Koordinator:

Prim. Dr. Wolfgang Loidl
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen
Abteilung für Urologie & Andrologie
E-Mail: wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

A Study of Belzutifan (MK-6482) in Participants With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (MK-6482-018) (Sponsor: MSD)

Studien-Koordinator:

Prim. Dr. Wolfgang Loidl
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen
Abteilung für Urologie & Andrologie
E-Mail: wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

Prospektive Studie zum Vergleich von Mikro-Ultraschall und MRT für die Detektion eines Prostatakarzinoms

Studien-Koordinator:

Prim. Dr. Wolfgang Loidl
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen
Abteilung für Urologie & Andrologie
E-Mail: wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

Prostate Cancer Outcomes – Compare & Reduce Variation in DKG-zertifizierten Prostatakrebszentren

Studien-Koordinator:

Prim. Dr. Wolfgang Loidl
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen
Abteilung für Urologie & Andrologie
E-Mail: wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

TRAU DICH HERAUSZUFORDERN

ZULASSUNG



PROSTATAKARZINOM

Erster PARP-Inhibitor bei metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) mit BRCA1/2-Mutation*¹

- Lynparza® Filmtabletten **verlängerten das mediane OS um 5,7 Monate** vs. erneute Gabe einer neuen hormonellen Substanz**¹
- Lynparza® Filmtabletten **verdreifachten das mediane rPFS auf 9,8 Monate** vs. erneute Gabe einer neuen hormonellen Substanz^{#1}
- **80 % der Patienten** setzten die Behandlung **ohne Therapieabbrüche** aufgrund von unerwünschten Ereignissen fort^{##5,2}

OS: Gesamtüberleben; rPFS: Radiographisch progressionsfreies Überleben

*Bei Progress unter neuer hormoneller Substanz; **Medianes OS: Lynparza® Filmtabletten mit 20,1 Monaten, 95 %-KI (17,4–26,8) gegenüber erneuter Gabe neuer hormoneller Substanz mit 14,4 Monaten, 95 %-KI (10,7–18,9); HR = 0,63, 95 %-KI (0,42–0,95); # Medianes rPFS: Lynparza® Filmtabletten mit 9,8 Monaten, 95 %-KI (7,6–11,3) gegenüber erneuter Gabe neuer hormoneller Substanz mit 3,0 Monaten, 95 %-KI (1,8–3,6); HR = 0,22, 95 %-KI (0,15–0,32); ## Kohorten A + B (BRCA1/2-, ATM- und 12 andere HRR-Mutationen) der PROfound-Studie. Die Zulassung für Lynparza® Filmtabletten in dieser Indikation ist in Österreich auf Patienten mit BRCA1/2-Mutation beschränkt; § vs. 92 % bei erneuter Gabe einer neuen hormonellen Substanz

1. Fachinformation Lynparza® 100 mg/- 150 mg Filmtabletten, Stand November 2021. 2. Hussain, M. et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N. Engl. J. Med. (2020) doi:10.1056/NEJMoa2022485.

AT-6085/02/2022
Fachkurzinformation
siehe Seite 25



Journal Club

Der aktuelle Journal Club wurde für Sie von der Abteilung für Urologie der Medizinischen Universität Wien gestaltet. Im Journal Club werden neu publizierte Studien besprochen, die wesentlichen Einfluss auf die tägliche Arbeit haben oder diese künftig ändern werden.

Belzutifan bei Von-Hippel-Lindau-Syndrom ermöglicht erfolgreich die Krankheitskontrolle

Das Von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL-Syndrom) ist eine seltene, autosomal-dominant vererbte Erkrankung, deren Ursprung in einer Keimbahnmutation des Von-Hippel-Lindau-Gens liegt. Das Syndrom umfasst benigne und maligne Geschwülste wie Nierenzellkarzinome, neuroendokrine Pankreastumoren, Hämangioblastome des zentralen Nervensystems (ZNS) und der Retina. 70% der Patienten entwickeln im Laufe ihres Lebens Nierenzellkarzinome. Die Therapien umfassten bis dato in erster Linie chirurgische, aber auch andere lokaltherapeutische Massnahmen wie Ablationen, Stereotaxie usw. Patienten mit VHL-Syndrom benötigen im Laufe ihres Lebens zahlreiche chirurgische Eingriffe, die oft gemeinsam mit der Erkrankung zu schweren bleibenden neurologischen Schäden führen. Zudem ist die Lebenserwartung durch die Entwicklung bösartiger Tumoren hochgradig eingeschränkt.



A. Alimohammadi,
Wien

Jonasch und Kollegen beschreiben in dieser Phase-II-Studie bei 128 Patienten

den durchschlagenden Erfolg des neuen Wirkstoffs Belzutifan. Belzutifan ist ein „small molecule“, das den „hypoxia inducible factor-2-alpha“ (HIF-2-alpha) hemmt, einen Transkriptionsfaktor, der für die Progression der Tumoren und Hämangioblastome verantwortlich ist.

Durch Belzutifan konnte bei 49% der Patienten eine komplette oder partielle Remission und bei 98% eine Krankheitskontrolle (Remission oder Stabilisierung) erreicht werden. Nach 24 Monaten hatten 96% der Patienten noch keine Progression ihrer Erkrankung. Im Gegensatz zu anderen „small molecules“, die weniger präzise angreifen, aber bei dieser Erkrankung ebenfalls schon getestet wurden (Pazopanib), kam es unter Belzutifan zu erheblich weniger Nebenwirkungen. So konnten 89% der Patienten die Therapie über einen langen Zeitraum einnehmen. Im Vergleich dazu war das bei Pazopanib nur 32% möglich. Dies ist vor allem von Bedeutung, wenn man bedenkt, dass die Erkrankung bereits jugendliche Patienten betrifft, die zahlreiche Operationen über viele Jahre über sich ergehen lassen müssen. Durch Belzutifan konnte bei 98% der Pankreasläsionen, 92% der Hämangioblastome und 100% der Retinoblastome eine Remission oder Stabilisierung erreicht werden. Dies hatte einen unmittelbaren Einfluss auf die Zahl der notwendigen chirurgischen Eingriffe: Waren bei

den Patienten vor der Einnahme noch insgesamt 327 Operationen nötig, so waren es nach Beginn der Einnahme von Belzutifan nur mehr 3.

Kommentar

Da Belzutifan zu einem sehr frühen Zeitpunkt in die Signaltransduktion eines elementaren Krebs-Signalweges eingreift, ist zu erwarten, dass es neben dem VHL-Syndrom ein ganz entscheidender Player bei vielen onkologischen Erkrankungen sein könnte. Dies wird derzeit in Studien geprüft.

Eine Zulassung von Belzutifan ist unter dem Handelsnamen Welireg® seitens der FDA bereits für VHL-Patienten erfolgt; eine EMA-Bewilligung ist bedauerlicherweise noch ausständig. Es ist für junge Patienten in Europa unzumutbar, auf eine Therapie, die ihr gesamtes Leben verbessern und den Tod durch Tumor verhindern kann, so lange warten zu müssen. ■

Autor:

Dr. Arman Alimohammadi

Universitätsklinik für Urologie

Medizinische Universität Wien

E-Mail: arman.alimohammadi@meduniwien.ac.at

■0615

Quelle:

Jonasch E et al.: Belzutifan for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. N Engl J Med 2021; 385(22): 2036-46

Nivolumab – neue adjuvante Therapieoption beim Urothelkarzinom

CheckMate 274 untersuchte in einer randomisierten, placebo-kontrollierten Studie die Wirksamkeit von Nivolumab, einem Immuncheckpoint-Inhibitor (CPI), bei Patienten mit muskelinvasivem oder lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom. Eingeschlossen wurden Patienten, welche entweder eine neoadjuvante Chemotherapie erhalten haben (\geq ypT2 oder ypN+/cM0) oder therapie-naiv waren (\geq pT3 oder pN+/cM0) und eine adjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie ablehnten oder nicht dafür geeignet waren.



K. Gust, Wien

Die Studienteilnehmer wurden stratifiziert nach PD-L1-Expression im Tumor (\geq 1% vs. <1%), pathologischem Lymphknotenstatus (pN0 vs. pN+), Anzahl der entfernten Lymphknoten und Durchführung einer neoadjuvanten, Cisplatin-basierten Chemotherapie.

Die primären Endpunkte waren das krankheitsfreie Überleben (DFS) in der Intention-to-treat (ITT)-Studienpopulation und von PD-L1-positiven Patienten.

Das mediane DFS in der ITT-Studienpopulation betrug 20,8 bzw. 10,8 Monate zugunsten der mit Nivolumab therapierten Patienten. Für die PD-L1-positive Gruppe war dieser Endpunkt zum Zeitpunkt der Veröffentlichung für Patienten unter Nivolumab noch nicht erreicht (Abb. 1).

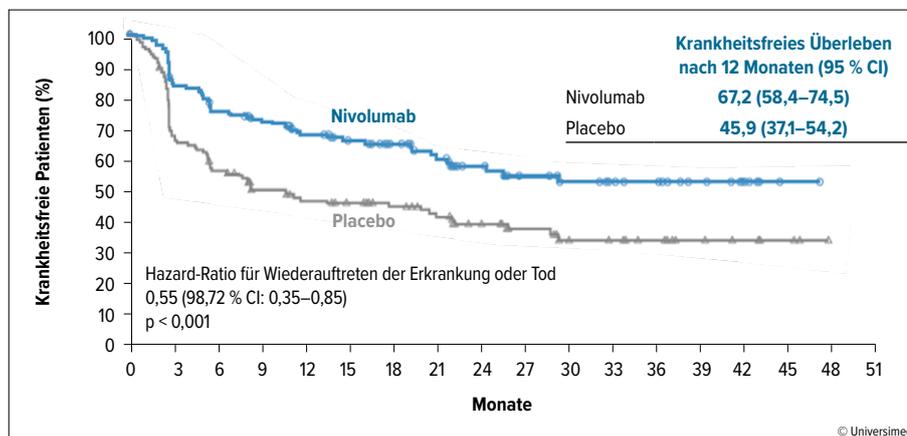


Abb. 1: Krankheitsfreies Überleben bei Patienten mit muskelinvasivem oder lokal fortgeschrittenem Urothelkarzinom unter Therapie mit Nivolumab

Die rezidivfreie Überlebensrate nach 6 Monaten betrug 74,9% vs. 60,3% bzw. 74,5% vs. 55,7%, jeweils zugunsten der Nivolumab-Gruppe, für die ITT-Population und die Gruppe von Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren.

Therapieassoziierte Nebenwirkungen (\geq Grad 3) traten bei 17,9% der mit Nivolumab therapierten Patienten auf, jedoch wurden ebenso im Placeboarm 7,2% klinisch relevante Nebenwirkungen beobachtet. Unter Nivolumab entsprach das Nebenwirkungsprofil dem, welches bereits unter CPI metastasierten Stadium des Urothelkarzinoms beobachtet wurde.

Kommentar

Für die adjuvante Therapie des muskelinvasiven, lokal fortgeschrittenen oder lokal-lymphogen metastasierten Urothelkarzinoms lagen bisher keine umfassenden Ergebnisse aus randomisierten Phase-III-Studien vor. Metaanalysen und retrospektive Datenanalysen lieferten jedoch ein Indiz für den Vorteil einer adjuvanten Cisplatin-basierten Chemotherapie gegenüber einer alleinigen Tumornachsorge. Jedoch beriefen sich diese Daten lediglich auf Patienten, welche keine neoadjuvante, Platin-basierte Chemotherapie erhalten haben.

Mit Nivolumab ergibt sich nun eine weitere Therapieoption, die sowohl Patienten nach einer neoadjuvanten Chemotherapie angeboten werden kann, als auch Patienten, die nicht geeignet sind für eine Platin-basierte Therapie oder diese ablehnen.

Anfang April 2022 erfolgte die europäische Zulassung von Nivolumab als adjuvante Therapie, auch wenn diese basierend auf den Daten der CheckMate-274-

Studie auf Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren beschränkt wurde. Im Gegensatz dazu erfolgte die Zulassung in den USA durch die FDA unabhängig vom PD-L1-Status.

Nivolumab ist der erste CPI, der in dieser Therapielinie zugelassen wurde, nachdem Atezolizumab in der IMvigor010-Studie den primären Studienendpunkt verfehlte und Daten zu Pembrolizumab (AMBASSADOR) noch erwartet werden. ■

Author:

Dr. Kilian Gust

Universitätsklinik für Urologie

Medizinische Universität Wien

E-Mail: kilian.gust@meduniwien.ac.at

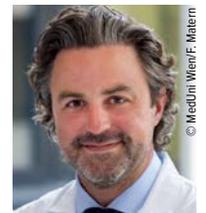
■0615

Quelle:

Bajorin DF et al.: Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. N Engl J Med 2021; 384(22): 2102-14

Enfortumab vedotin – neue Therapieoption beim metastasierten und vorbehandelten Urothelkarzinom

EV-301 ist eine, randomisierte Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit von Enfortumab vedotin gegenüber konventioneller Chemotherapie (Docetaxel, Paclitaxel, oder Vinflunin) untersuchte, bei Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom, welche bereits eine Platin-haltige Chemotherapie erhalten und einen Progress unter laufender bzw. nach Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (CPI) erfahren haben.



K. Gust, Wien

Enfortumab vedotin (EV) ist ein Antikörper-Chemo-Konjugat, gerichtet gegen Nectin-4, ein Oberflächenprotein, welches auf Tumorzellen überexprimiert ist. Der primäre Studienendpunkt war das Gesamtüberleben.

In der Interimsanalyse, nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11 Monaten, zeigte sich ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben bei den Patienten, welche EV erhielten, mit 12,9 Monaten gegenüber von 9,0 Monaten bei Patienten, welche in der Drittlinie eine konventionel-

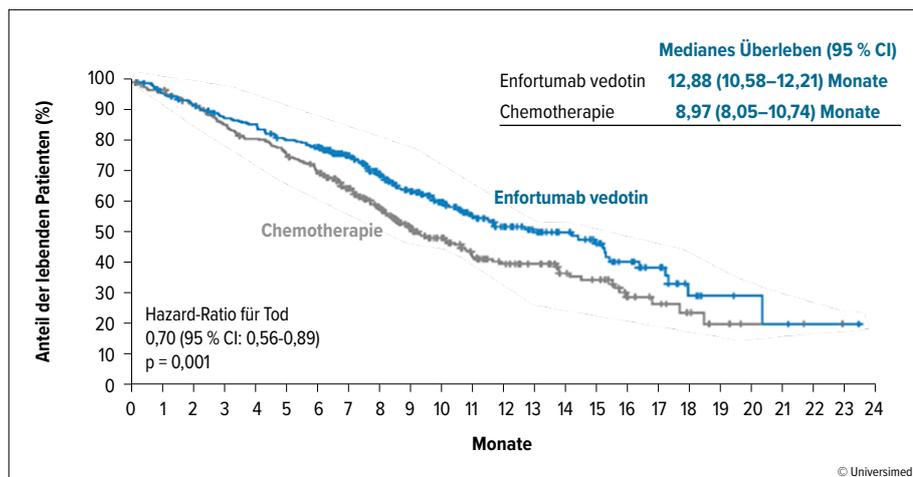


Abb. 2: Gesamtüberleben je nach Behandlungsgruppe: Enfortumab vedotin vs. konventionelle Chemotherapie (Docetaxel, Paclitaxel oder Vinflunin)

le Chemotherapie erhielten (Abb. 2). Ebenso zeigte sich eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit 5,6 vs. 3,7 Monate unter EV-Therapie.

Das Auftreten von Therapie-assoziierten Nebenwirkungen (trAE) war in beiden Studienarmen vergleichbar. Über 90% der Patienten zeigten trAE unter Therapie mit EV, wobei klinisch relevante Nebenwirkungen (\geq Grad 3) bei der Hälfte der Patienten zu beobachten waren, worunter am häufigsten Hautreaktionen, Leukopenie und Fatigue zu beobachten waren, jedoch jeweils unter 10% (Grad \geq 3).

Kommentar

Die Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms (mUC) hat sich über die letzten Jahre dramatisch verändert. Mit Zulassung der CPI in der Erst- und Zweitlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms haben wir neue Therapieoptionen für Patienten mit mUC dazugewonnen und zuletzt mit der Zulassung von Avelumab in der Erhaltungstherapie (JAVELIN Bladder 100) nach Platin-haltiger Chemotherapie bei Patienten, welche unter der Chemotherapie nicht progredient geworden sind, konnten wir das Überleben unserer Patienten historisch verlängern.

Enfortumab Vedotin wurde im April 2022 durch die EMA zugelassen für Patienten, welche bereits mit einer platin-haltigen Chemotherapie und einem PD-1/PD-L1 Inhibitor vorbehandelt wurden. Der neuartige Wirkmechanismus – quasi eine gezielte Chemotherapie – erweitert somit unser Armentarium in der Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms.

Die Daten von EV-301 zeigen eine signifikante und klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patienten, welche bereits deutlich vortherafiert waren, und in Europa haben wir weiterhin mit Vinflunin eine weitere zugelassene chemotherapeutische Option zur Behandlung unserer Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom zur Verfügung.

Autor:

Dr. Kilian Gust

Universitätsklinik für Urologie

Medizinische Universität Wien

E-Mail: kilian.gust@meduniwien.ac.at

■0615

Quelle:

Powles T et al.: Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384(12): 1125-1135

PEACE-1-Studie: Gesamtüberlebens-Benefit beim primär metastasierten PCa durch Abirateron-Zusatztherapie

Eine systemische Kombinationstherapie mit Androgendeprivation (ADT) und Docetaxel oder einer Androgenrezeptor-gerichteten Therapie (ARTA) mittels Abirateron, Apalutamid oder Enzalutamid ist Standard für Patienten mit einem primär metastasierten Prostatakarzinom (PCa). Bei Patienten mit einer niedrigen



S. Korn, Wien

Metastasenlast besteht auch die Möglichkeit einer ADT in Kombination mit einer lokalen Bestrahlung der Prostata.

Die PEACE-1-Studie untersuchte die Effektivität der mehrfachen Kombination. Hierfür wurden Patienten 1:1:1:1 randomisiert und erhielten entweder Standardtherapie (SOC), SOC + Abirateron, SOC + eine lokale Bestrahlung oder SOC + Abirateron + lokale Bestrahlung. SOC waren im Rahmen der Studie ADT oder ADT + Docetaxel. Die Studie wurde in einem „2x2 factorial design“ geplant, welches erlaubt, SOC mit SOC + Abirateron (unabhängig von der Radiotherapie) zu vergleichen. Koprimary Endpunkte waren radiografisches progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben. Es wurden die Ergebnisse beider SOC-Gruppen (ADT oder ADT + Docetaxel) errechnet. Es zeigte sich ein Vorteil in der zusätzlichen Abirateron-Therapie hinsichtlich beider primärer Endpunkte in beiden Gruppen. In der Gesamtpopulation zeigte sich ein Gesamtüberlebens-Benefit von 1 Jahr: Gesamtüberleben SOC + Abirateron 5,7 Jahre vs. SOC 4,7 Jahre (HR: 0,82; 95% CI: 0,69–0,98; p=0,03). Auch das radiografische progressionsfreie Überleben war unter Abirateron-Zusatztherapie verlängert (4,5 vs. 2,2 Jahre; HR: 0,54; 99,9% CI: 0,41–0,71).

Der Vorteil konnte in der „Docetaxel-Vergleichsgruppe“ (hier war als SOC eine ADT + Docetaxel erforderlich) bestätigt werden, das Gesamtüberleben war hier im Abirateron-Zusatzarm noch nicht erreicht.

Kommentar

Die PEACE-1-Studie zeigt exzellente Ergebnisse zur Triplet-Therapie (Abirateron + Docetaxel + ADT) beim de novo metastasierten Prostatakarzinom. Die zahlreichen Amendments mit Neuimplementierung der SOC sowie das „2x2 factorial design“ machen die Studie ein wenig schwieriger zu interpretieren:

Die SOC wurde im Rahmen der Studie adaptiert. War zu Beginn der Rekrutierung der Studie eine alleinige ADT die SOC, wurde die SOC nach Vorliegen der relevanten Studienergebnisse auf eine aktuell geltende SOC adaptiert und definiert als Docetaxel in Kombination mit ADT. Entsprechend wurde auch die zu planende Patientenzahl erweitert. Das Studiendesign orientiert sich an einem

„2x2 factorial design“. Dies bedeutet, es wurde angenommen, sowohl Abirateron als auch lokale Bestrahlung hätten keine Interaktion im Hinblick auf die Outcomes und sind somit als weitgehend unabhängige Variablen zu betrachten. In der vorliegenden Arbeit wurde die Unabhängigkeit berechnet und überprüft. Es muss erwähnt werden, dass in der Subgruppe der Patienten mit niedrigerer Metastasenlast die Daten noch nicht reif sind, die Autoren verweisen auf weitere Analysen und folgende Publikationen, um hier die Frage nach der Effektivität der lokalen Bestrahlung beantworten zu können. Zusammenfassend kann aber wohl gesagt werden, dass in dieser bereichernden Studie ein Vorteil für eine Triplet-Therapie gezeigt werden konnte, wenigstens für Patienten mit einer hohen Metastasenlast. ■

Autor:

Dr. Stephan Korn

Universitätsklinik für Urologie
Medizinische Universität Wien

E-Mail: stephan.korn@meduniwien.ac.at

■0615

Quelle:

Fizazi et al.: Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, openlabel, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet* 2022; S0140-6736(22)00367-1

VISION-Studie: ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 verlängert radiografisches progressionsfreies Überleben beim mCRPC

Die VISION-Studie untersuchte die Wirksamkeit von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 bei Patienten mit mCRPC (metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom) nach zumindest 2 Therapielinien. Der an PSMA bindende Radioligand ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 wird über Endozytose in die Zielzelle aufgenommen und entfaltet dort seine Wirksamkeit als Beta-Strahler. Insgesamt wurden 831 Patienten in dieser multizentrischen prospektiven Studie in einem 2:1-Schema (¹⁷⁷Lu-PSMA-617 +



S. Korn, Wien

Standardtherapie : Standardtherapie) randomisiert. Mindestvoraussetzung an Vortherapien waren zumindest eine Linie Chemotherapie und eine Linie Androgenrezeptor-gerichtete Therapie (ARTA), mehrere Linien waren erlaubt. Alle Patienten erhielten zu Beginn ein PSMA-PET-CT, in dem zumindest eine PSMA-positive Läsion detektiert werden musste. Die Standardtherapie war bei allen Patienten im Voraus geplant und durfte weder eine zytotoxische Chemotherapie noch Ra-223 beinhalten. Nach einem medianen Follow-up von 20,9 Monaten zeigte die Therapie mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ergänzend zur Standardtherapie ein längeres radiografisches progressionsfreies Überleben (8,7 vs. 3,4 Monate; HR: 0,40; 99,2% CI: 0,29–0,57; p<0,001) sowie ein längeres Gesamtüberleben (15,3 vs. 11,3 Monate; HR: 0,62; 95% CI: 0,52–0,74; p<0,001) im Vergleich zur alleinigen Standardtherapie. ■

Kommentar

Die VISION-Studie konnte die Effektivität von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 bei mCRPC-Patienten beweisen. Nicht nur die onkologischen Outcomeparameter Gesamtüberleben und radiografisches progressionsfreies Überleben konnten mit ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 verbessert werden, auch die Zeit bis zum Neuauftreten von Knochen-spezifischen Nebenwirkungen/bis zur Zunahme der Schmerzsymptomatik konnte signifikant verlängert werden. Damit stellt ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 eine valide Therapieoption bei mCRPC-Patienten dar. Erwähnt werden sollte, dass in dieser Studie Patienten eingeschlossen waren, die eine weit fortgeschrittene Erkrankung hatten und entsprechend mehrere Therapielinien durchgemacht hatten. Die „Standardtherapie“, die als Vergleichsarm herangezogen wurde und auch im Interventionsarm als Begleittherapie durchgeführt wurde, setzte sich aus Bestrahlung (15,4%) und einer weiteren Linie ARTA (56,8%) zusammen, die restlichen Therapien waren ADT mono, Glukokortikoide oder Therapien des Knochenstoffwechsels. Das Nebenwirkungsprofil war im Großen und Ganzen vertretbar, die wesentlichsten Nebenwirkungen betreffen Blutbild und Myelosuppression. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass mit dieser Studie der Beweis für die Effektivität einer neuen Therapieoption im additiven Setting beim mCRPC gegeben ist. ■

Autor:

Dr. Stephan Korn

Universitätsklinik für Urologie
Medizinische Universität Wien

E-Mail: stephan.korn@meduniwien.ac.at

■0615

Quelle:

Sartor O et al.: Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2021; 385(12): 1091-03

IMvigor010: die ctDNA, ein neuer Wegweiser für die adjuvante Therapie

In der von Powles et al. in „Nature“ 2021 publizierten ergänzenden Auswertung der IMvigor010-Studie wurde der Stellenwert der zirkulierenden TumordNA (ctDNA) als prädiktiver Marker für die adjuvante Immuntherapie evaluiert. IMvigor010 untersuchte den Nutzen der adjuvanten Immuntherapie mit Atezolizumab nach radikaler Operation bei muskelinvasivem Urothelkarzinom, konnte für den primären Studienendpunkt des krankheitsfreien Überlebens (DFS) aber keinen Vorteil zeigen. Gemessen wurde die ctDNA im Blutplasma vor Erstgabe der Therapie (oder Beginn der Observanz) sowie nach weiteren sechs Wochen. Die Ergebnisse wurden mit dem Krankheitsverlauf der Patienten verglichen. Bei 37% der Patienten wurde in der ersten Messung ctDNA nachgewiesen. Diese Patienten hatten generell ein deutlich höheres Risiko für das Wiederauftreten der Erkrankung (unter Observanz DFS, HR: 6,3; 95% CI: 4,45–8,92; p<0,0001). Jedoch profitierten sie von der adjuvanten Immuntherapie in Bezug auf das DFS (HR: 0,58; 95% CI: 0,43–0,79; p=0,0024) und das Gesamtüberleben (OS) (HR: 0,59; 95% CI: 0,41–0,86). Besonders deutlich fiel der Nutzen für jene Patienten aus, die unter Immuntherapie ctDNA-negativ wurden (DFS: HR: 0,26; 95% CI: 0,12–0,56; p=0,0014; OS: HR: 0,14; 95% CI: 0,03–0,59). Patienten ohne Nachweis von ctDNA hatten generell eine gute Prognose, profitierten aber auch nicht von einer adjuvanten Therapie. ■



M. Pallauf, Wien

Kommentar

Patienten mit einem muskelinvasiven Harnblasenkarzinom haben trotz leitliniengerechter Therapie mit neoadjuvanter Chemotherapie und radikaler Zystektomie ein hohes Risiko für das Wiederauftreten der Tumorerkrankung.¹ Aus diesem Grund wurde die adjuvante Gabe von Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) untersucht. Wenngleich der PD-L1-Inhibitor Atezolizumab in der IMvigor010-Studie das DFS nicht verlängerte, so erreichte dies der PD-1-Inhibitor Nivolumab in der CheckMate-274-Studie.^{2,3} Die ergänzende Auswertung von IMvigor010 gibt eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Studienergebnisse und damit einen Ausblick auf das zukünftige Therapiemanagement:

Die unselektierte adjuvante Gabe von ICIs bedingt eine Übertherapie von ca. 50% der Patienten.¹ Dies reduziert den Nutzen der Therapie und setzt Patienten einem unnötigen Risiko für immunmedierte Nebenwirkungen aus. Mit der Messung der ctDNA ist es erstmalig möglich geworden, jene Patienten zu identifizieren, die auch nach abgeschlossener Primärtherapie noch in einem relevanten Ausmaß Tumorzellen beherbergen. Des Weiteren konnte das Ansprechen auf die Therapie mitverfolgt werden. Dies stellt einen Meilenstein für die personalisierte Medizin in der Behandlung von Urothelkarzinomen dar. Wenngleich die Ergebnisse noch in prospektiven Studien validiert werden müssen, stimmen diese optimistisch. Das zur Messung der ctDNA verwendete Verfahren (Signatera™, Natera™, San Carlos, CA, USA) ist kommerziell verfügbar. ■

Autor:

Dr. Maximilian PallaufUniversitätsklinik für Urologie
Medizinische Universität Wien

E-Mail: maximilian.pallauf@meduniwien.ac.at

■0615

Quelle:Powles T et al.: ctDNA guiding adjuvant immunotherapy in urothelial carcinoma. *Nature* 2021; 595(7867): 432-7**Literatur:**

1 Collaboration ABCAM-a: Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005; 48(2): 202-5; discussion 5-6 2 Bellmunt J et al.: Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multi-

centre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(4): 525-37 3 Bajorin DF et al.: Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384(22): 2102-14

Lumasiran, RNAi-Therapie für die primäre Hyperoxalurie Typ 1

Die primäre Hyperoxalurie Typ 1 (PH1) ist eine seltene genetische Erkrankung. PH1 wird durch eine hepatische Überproduktion von Oxalat verursacht und führt zur Entstehung von Nierensteinen, Nephrokalzinose, Nierenversagen und systemischer Oxalose. Die Behandlung von Patienten mit primärer Hyperoxalurie ist komplex und erfordert ein interdisziplinäres Vorgehen. Das Ziel hierbei ist die Reduktion der endogenen Oxalatproduktion.

Im November 2020 erhielt Lumasiran die erste Zulassung in der EU und in den USA für die Behandlung von PH1. Lumasiran ist ein RNA-Interferenz-Therapeutikum, das subkutan injiziert wird. Es zielt auf die mRNA für das Hydroxy-Acid-Oxidase-1-Gen, welches Glykolatoxidase codiert, ab. Durch das Ausschalten des Glykolatoxidase-Gens wird die Glykolatoxidase reduziert und so die Synthese von Oxalat gehemmt.

In der doppelblinden Phase-III-Studie von Garrelfs SF et al. wurden Patienten mit PH1 im Alter von sechs Jahren oder älter nach dem Zufallsprinzip (in einem Verhältnis von 2:1) sechs Monate lang mit subkutan verabreichtem Lumasiran oder Placebo behandelt, wobei die Injektionen zu Studienbeginn sowie in den Monaten 1, 2, 3 und 6 verabreicht wurden. Der primäre Endpunkt war die prozentuale Veränderung der 24-Stunden-Ausscheidung von Oxalat im Urin von Studienbeginn bis Monat 6. Zu den sekundären Endpunkten gehörten die prozentuale Veränderung des Oxalat-Plasmaspiegels vom Ausgangswert bis zum Monat 6 und der Prozentsatz der Patienten mit einer 24-Stunden-Oxalatausscheidung im Urin, die das 1,5-Fache der oberen Grenze des Normalbereichs im Monat 6 nicht überstieg. Insgesamt wurden 39 Patienten randomisiert; 26 wurden der Lumasiran-Gruppe und 13 der Placebo-Grup-



V. Jahrreiss, Wien

pe zugewiesen. Der nach der Methode der kleinsten Quadrate gemessene Mittelwert der Differenz in der Veränderung der 24-Stunden-Harnoxalatausscheidung (Lumasiran minus Placebo) betrug -53,5 Prozentpunkte ($p < 0,001$), wobei die Reduktion in der Lumasiran-Gruppe 65,4% betrug. Die Unterschiede zwischen den Gruppen für alle hierarchisch getesteten sekundären Endpunkte waren signifikant. In der Lumasiran-Gruppe war die 24-Stunden-Ausscheidung von Oxalat im Urin nach sechs Monaten bei 84% der Patienten nicht höher als das 1,5-Fache der Obergrenze des Normalbereichs, verglichen mit 0% in der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$). Leichte, vorübergehende Reaktionen an der Injektionsstelle wurden bei 38% der mit Lumasiran behandelten Patienten gemeldet. Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse beobachtet.

Kommentar

Diese Phase-III-Studie zeigte, dass Lumasiran zu einer deutlichen Reduktion der Urin- und Plasmaspiegel von Oxalat führte. Die Mehrheit der Patienten, die Lumasiran erhielten, hatte nach sechs Monaten Behandlung normale oder nahezu normale Werte. Die Therapiemöglichkeit mit Lumasiran eröffnet neue Therapiemöglichkeiten in der Behandlung von PH1. Lumasiran ist unabhängig vom Ausgangswert der Oxalatausscheidung im Urin, von Pyridoxin-Einnahme, Alter oder Nierenfunktion. ■

Autorin:

Dr. Victoria Jahrreiss

Universitätsklinik für Urologie

Medizinische Universität Wien

E-Mail: victoria.jahrreiss@meduniwien.ac.at

■06

Quelle:Garrelfs SF et al.: Lumasiran, an RNAi therapeutic for primary hyperoxaluria type 1. *N Engl J Med* 2021; 384(13): 1216-26



Genitourinary Cancers Symposium (ASCO GU)

17.–19. Februar 2022, San Francisco & virtuell

Urologische Tumoren

Neue Daten zu zielgerichteten Therapien in Kombination

Zielgerichtete Therapien haben sich zu Grundpfeilern der Behandlung von urologischen Tumoren entwickelt. Auch die konventionelle Chemotherapie und die Immuntherapie haben einen hohen Stellenwert, z. B. auch als Kombinationspartner. Im Folgenden eine Zusammenfassung von wichtigen Studien mit zielgerichteten Substanzen beim Prostata- und Urothelkarzinom, die beim ASCO Genitourinary Cancers Symposium in den Oral Sessions präsentiert wurden.

Die neuen Androgenrezeptor(AR)-gerichteten Hormontherapien haben die Prognose für Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom relevant verbessert. Beim ASCO GU Symposium wurden die Ergebnisse von zwei Phase-III-Studien mit AR-gerichteten Kombinationstherapien in verschiedenen Erkrankungsstadien präsentiert.

Darolutamid plus ADT beim hormonsensitiven PC

In der ARASENS-Studie wurde der Effekt von Darolutamid in Kombination mit

einer Androgendeprivationstherapie (ADT) und Docetaxel auf das Gesamtüberleben (OS) von Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) untersucht.¹ Dazu erhielten 1305 Patienten 6 Zyklen Docetaxel plus randomisiert Darolutamid (600 mg, bid) plus ADT oder Placebo plus ADT. Die Patienten waren median 67 Jahre alt. Der Gleason Score betrug in 78% der Fälle ≥ 8 .

Der primäre Endpunkt wurde erreicht, das Risiko zu sterben wurde um 32,5% reduziert (HR: 0,68; 95% CI: 0,57–0,80; $p < 0,001$; Abb. 1). Nach 48 Monaten leb-

ten 62,7% im Darolutamid- versus 50,4% im Placebo-Arm. Dieses Ergebnis wurde erreicht, obwohl 56,8% bzw. 75,6% der Patienten eine potenziell lebensverlängernde Folgetherapie erhielten. In Subgruppenanalysen wurde ein Überlebensvorteil unter Darolutamid für alle untersuchten Subgruppen beobachtet. Die Zeit bis zum kastrationsresistenten Stadium (CRPC) wurde durch Darolutamid um 64% verlängert (HR: 0,36; 95% CI: 0,30–0,42; $p < 0,001$). Der Median war im Darolutamid-Arm noch nicht erreicht und betrug 19,1 Monate im Placebo-Arm. Die

mediane Zeit bis zum Schmerzprogress lag im Placebo-Arm bei 27,5 Monaten und war im Darolutamid-Arm ebenfalls noch nicht erreicht (HR: 0,79; 95% CI: 0,66–0,95; $p=0,01$). Der Median bezüglich der Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis war in beiden Studienarmen noch nicht erreicht (HR: 0,71; 95% CI: 0,54–0,94; $p=0,02$). Auch die Zeit bis zur ersten nachfolgenden antineoplastischen Therapie wurde signifikant verlängert (HR: 0,39; 95% CI: 0,33–0,46; $p<0,001$). Der Median war im Darolutamid-Arm noch nicht erreicht und betrug 25,3 Monate im Placebo-Arm.

Die Autoren schlossen aus den Ergebnissen, dass Darolutamid in Kombination mit ADT und Docetaxel der neue Standard in der Behandlung des mHSPC sein sollte.

Kontinuierliches Enzalutamid plus Chemotherapie beim mCRPC

Die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IIIb-Studie PRESIDE untersuchte den Effekt der kontinuierlichen Enzalutamid-Gabe bei chemotherapienaiven mCRPC-Patienten, die nach Progress auf Enzalutamid mit Docetaxel plus Prednisolon behandelt wurden.² Die Studienhypothese war, dass mit der kontinuierlichen Enzalutamid-Gabe responsive Tumorerkrankungen weiter kontrolliert werden, während mit Docetaxel proliferierende klonale Subpopulationen reduziert werden können.

Im ersten Teil der Studie erhielten 687 mCRPC-Patienten mit leichten oder keinen Symptomen Enzalutamid als Monotherapie. Von 392 Patienten mit Progress erhielten im zweiten Studienabschnitt 271 Patienten randomisiert Enzalutamid oder Placebo sowie Docetaxel und Prednisolon. Primärer Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS).

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren im Median 70 Jahre alt und zeigten bei Eintritt in den zweiten Teil der Studie einen PSA-Wert von median 36,9 µg/l im Enzalutamid- und 28,1 µg/l im Placebo-Arm. Der Gleason Score lag bei 56 bzw. 57% der Patienten ≥ 8 .

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt. Das mediane PFS betrug 9,53 versus 8,28 Monate (HR: 0,72; 95% CI: 0,53–0,96; $p=0,027$). Es profitierten insbesondere Patienten < 75 Jahre und Patienten mit einem Gleason Score ≥ 8 von der kon-

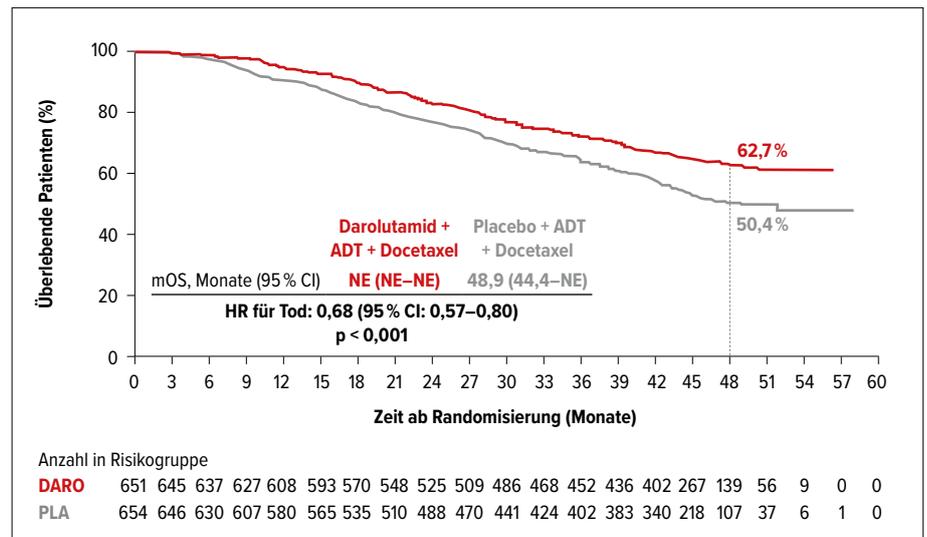


Abb. 1: Gesamtüberleben von Patienten mit mHSPC unter Darolutamid, ADT und Docetaxel versus Placebo, ADT und Docetaxel: ARASENS-Studie. Modifiziert nach Smith MR et al.¹

tinuierlichen Enzalutamid-Gabe. Patienten profitieren unabhängig vom PSA-Wert bei Therapiebeginn. Patienten mit reiner Knochenmetastasierung zeigten keinen zusätzlichen Effekt durch die weitergeführte Enzalutamid-Gabe. Bezüglich der sekundären Endpunkte wurde durch kontinuierlich gegebenes Enzalutamid die Zeit bis zum PSA-Progress von median 6,24 auf 8,44 Monate verlängert (HR: 0,58; 95% CI: 0,41–0,82; $p=0,002$), die Ansprechraten von 25,9 auf 31,6% sowie die Rate an Komplettremissionen (CR) von 12,6 auf 19,1% erhöht.

Diese Ergebnisse geben Hinweise darauf, dass die kontinuierliche Therapie mit Enzalutamid plus Docetaxel eine mögliche Therapieoption für ausgewählte Patienten mit Progress nach Enzalutamid-Monotherapie sein könnte.

Neoadjuvante Therapie mit Enfortumab Vedotin beim UC

Für Patienten mit Urothelkarzinom (UC) wurden Ergebnisse im neoadjuvanten Setting für das Nectin-4-gerichtete Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC) Enfortumab Vedotin gezeigt.³ In die Kohorte H der Phase-I/IIb-Studie EV-103 wurden 22 Patienten mit muskelinvasivem Blasenkarzinom, die für eine Cisplatin-haltige Therapie nicht geeignet waren, aufgenommen und vor radikaler Zystektomie neoadjuvant mit 3 Zyklen Enfortumab Vedotin behandelt. Das mediane Alter der Patienten betrug 74,5 Jah-

re und bei 95,5% der Patienten handelte es sich um (ehemalige) Raucher. Die Mehrheit der Studienteilnehmer (68,2%) befand sich im Stadium cT2N0, 27,3% waren im Stadium cT3N0 und 4,5% im Stadium cT4aN0. Am häufigsten wurden Patienten aufgrund der Kreatinin-Clearance als nicht Cisplatin-geeignet eingestuft, gefolgt von Hörverlust/Schwerhörigkeit Grad ≥ 2 .

19 der 22 Patienten komplettierten die 3 Zyklen mit dem ADC und konnten ohne Verzögerung der Operation zugeführt werden. 3 Patienten verstarben vor Komplettierung des dritten adjuvanten Therapiezyklus. Die Rate an pathologischer CR betrug 36,4%, die Rate an pathologischem Downstaging (definiert als ypT0, ypTis, ypTa, ypT1 und N0) 50%.

Insgesamt zeigten 18% der Patienten therapieassoziierte Nebenwirkungen Grad ≥ 3 . 3 Patienten (13,6%) brachen die Studienmedikation aufgrund von therapieassoziierten Nebenwirkungen ab.

Rucaparib in der Erhaltungstherapie beim metastasierten UC

Auch PARP(Poly[ADP-Ribose]-Polymerase)-Inhibitoren wurden für die Therapie von Urothelkarzinompatienten geprüft. Die Phase-II-Studie ATLANTIS untersuchte in einem von drei experimentellen Studienarmen die Erhaltungstherapie mit dem PARP-Inhibitor Rucaparib nach Chemotherapie bei Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom.⁴ Als Kontrolle

wurde randomisiert gegen Placebo verglichen, primärer Endpunkt war das PFS. Beim ASCO GU Symposium wurden die finalen Daten für den Rucaparib-Arm präsentiert.⁵

Die Rekrutierung für den Rucaparib- und den Vergleichsarm wurde nach 40 Patienten aufgrund verminderter Möglichkeiten mit Ausbruch der Coronapandemie und den guten Ergebnissen für Avelumab in der Erhaltung abgebrochen. Von den eingeschlossenen Patienten zeigten 27,5% eine DNA-Reparatur-Defizienz (DRD) und 55% einen Verlust der Heterozygotie ($\geq 10\%$ LOH). Beide Biomarker wurden bei 17,5% der Patienten identifiziert. Das mediane Alter der Patienten lag bei 70 Jahren und bei 65% der Patienten handelte es sich um (ehemalige) Raucher. 40–50% der Patienten hatten Viszeralmetastasen.

Das mediane PFS wurde von 15,1 auf 35,5 Wochen verlängert (HR: 0,53; 80% CI: 0,30–0,92; $p=0,07$). Das OS unterschied sich zwischen den Studienarmen nicht signifikant (HR: 1,22; 80% CI: 0,62–2,38). Die Patienten erhielten im Median 10 Zyklen Rucaparib bzw. 6 Zyklen Placebo. Bei einem Patienten wurde unter Rucaparib eine partielle Remission beobachtet. Es traten im Rucaparib-Arm häufiger Nebenwirkungen auf, insbesondere Anämie, Fatigue und Übelkeit.

Kombination von Olaparib und Durvalumab beim UC

Auch die doppelblinde Phase-II-Studie BAYOU untersuchte die Gabe eines PARP-Inhibitors, in diesem Fall Olaparib, zusätzlich zu Durvalumab als Erstlinientherapie bei Platin-ungeeigneten Patienten mit nicht resektablem Urothelkarzinom im Stadium IV.⁶ 150 Patienten erhielten randomisiert Durvalumab plus Olaparib oder Durvalumab plus Placebo. Als primärer Endpunkt wurde das PFS untersucht. Die Nachbeobachtungszeit der präsentierten Auswertung betrug median 9,8 Monate für den Olaparib- und 10,7 Monate für den Placebo-Arm.

Die Patienten waren median 79 (Olaparib-Arm) bzw. 72 (Placebo-Arm) Jahre alt und waren in 44% bzw. 37% der Fälle in einem schlechten Allgemeinzustand (ECOG PS 2). 22% bzw. 18% der Patienten wiesen einen mutierten HRR („homologous recombination repair“-Status auf und bei

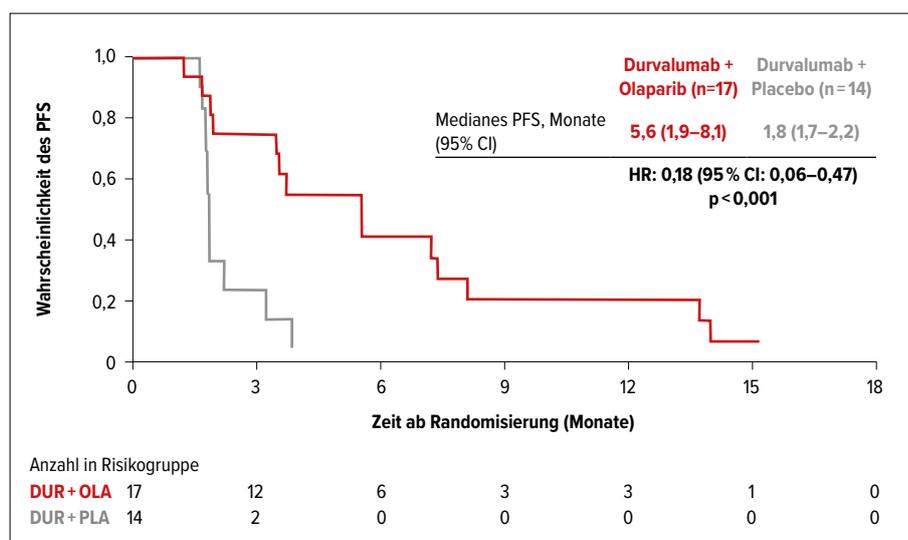


Abb. 2: Progressionsfreies Überleben unter Olaparib zusätzlich zu Durvalumab als Erstlinientherapie in der Subgruppe der HRR-mutierten Patienten mit nicht resektablem Urothelkarzinom im Stadium IV (Phase-II-Studie BAYOU). Modifiziert nach Rosenberg JE et al.⁶

44% bzw. 42% der Patienten lag eine hohe PD-L1 („Programmed cell death 1 ligand 1“-Expression vor.

Für die ITT-Population konnte kein Unterschied bezüglich des PFS ermittelt werden (HR: 0,94; 95% CI: 0,64–1,39; $p=0,789$). Für die Subgruppe der HRR-mutierten Patienten wurde das mediane PFS durch die Olaparib-Gabe von 1,8 auf 5,6 Monate verlängert (HR: 0,18; 95% CI: 0,06–0,47; $p<0,001$; Abb. 2). In den Subgruppenanalysen gab es zudem Hinweise auf einen besseren Therapieerfolg mit Olaparib für Patienten mit Bajorin-Risiko-Index 0 (HR: 0,42; 95% CI: 0,18–0,92). Das OS war sowohl für die ITT-Population (HR: 1,07; 95% CI: 0,72–1,61) als auch für die HRR-mutierte Subgruppe (HR: 0,56; 95% CI: 0,25–1,23) nicht signifikant unterschiedlich.

Ein Ansprechen wurde bei 28,2% versus 18,4% der Patienten der ITT-Population sowie bei 35,3% versus 0% der Patienten der HRR-mutierten Population gesehen. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 8,9 Monate im Olaparib-Arm versus 14,8 Monate im Placebo-Arm für Patienten der ITT-Population sowie 6,7 Monate für Patienten mit HRR-mutierten Tumoren unter Olaparib plus Durvalumab. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale für die Kombination von Durvalumab plus Olaparib beobachtet. ■

Bericht: Dr. Ine Schmale

■1506◆

Quelle:

ASCO Genitourinary Cancers Symposium (ASCO GU), 17.–19. Februar 2022, San Francisco und virtuell

Literatur:

1 Smith MR et al.: Overall survival with darolutamide versus placebo in combination with androgen-deprivation therapy and docetaxel for metastatic hormone-sensitive prostate cancer in the phase 3 ARASENS trial. ASCO GU 2022; Abstr. #13 2 Merseberger AS et al.: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study of the efficacy and safety of continuing enzalutamide in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with docetaxel plus prednisolone who have progressed on enzalutamide alone – PRESIDE. ASCO GU 2022; Abstr. #15 3 Petrylak DP et al.: Study EV-103 cohort H: Antitumor activity of neoadjuvant treatment with enfortumab vedotin monotherapy in patients with muscle invasive bladder cancer who are cisplatin-ineligible. ASCO GU 2022; Abstr. #435 4 Fulton B et al.: ATLANTIS: A randomised multi-arm phase II biomarker-directed umbrella screening trial of maintenance targeted therapy after chemotherapy in patients with advanced or metastatic urothelial cancer. Trials 2020; 21: 344 5 Crabb SJ et al.: A randomized, double blind, biomarker selected, phase II trial of maintenance PARP inhibition following chemotherapy for metastatic urothelial carcinoma: Final analysis of the ATLANTIS rucaparib arm. ASCO GU 2022; Abstr. #436 6 Rosenberg JE et al.: BAYOU: A phase II, randomized, multicenter, double-blind, study of durvalumab in combination with olaparib for the first-line treatment of platinum-ineligible patients with unresectable, stage IV urothelial carcinoma. ASCO GU 2022; Abstr. #437



Neue Daten vom ASCO GU 2022

Wie wird sich das Management des Nierenzellkarzinoms verändern?

Immuntherapiekombinationen haben die Prognose des metastasierten Nierenzellkarzinoms (RCC) in den letzten Jahren dramatisch verbessert: Nun ist auch die adjuvante Therapie im Management fest verankert. Sowohl im frühen als auch im späteren Krankheitsstadium des RCC verbleiben jedoch viele offene Fragen. Diese umfassen die Selektion von Patienten für eine adjuvante Therapie, den Stellenwert der zytoreduktiven Nephrektomie, die Auswahl der Erst- und Spätlinientherapien sowie die Therapie des nicht klarzelligen RCC.

Adjuvante Therapie

2021 wurde erstmals die Empfehlung für eine adjuvante Therapie beim Nierenzellkarzinom (RCC) in den Therapierichtlinien verankert. Dies geht auf die KEYNOTE-564-Studie zurück, deren Ergebnisse am ASCO Meeting 2021 präsentiert wurden. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass der Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI) Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo signifikant das krankheitsfreie Überleben („disease-free survival“, DFS) verlängert.¹ Die Population bestand aus Patienten mit 1) intermediär-hohem Rückfallsrisiko, 2) hohem Rückfallsrisiko und 3) nach Resektion

von Metastasen (M1-Resektion, „no evidence of disease“, NED) (Abb. 1).

Am ASCO GU Meeting 2022 wurde nun das 30-Monate-Follow-up dieser Studie präsentiert, das die Ergebnisse der Erstbeobachtung bestätigte.² Nach 30,1 Monaten Follow-up blieb die Rate an Patienten, die krankheitsfrei sind, im Pembrolizumab-Arm signifikant höher als im Placebo-Arm (78,3% versus 67,3%; Hazard-Ratio [HR] 0,63; 95% CI: 0,50–0,80). Die Risikoreduktion war in allen Subgruppen gegeben, unterschied sich aber in Bezug auf das Ausmaß der Risikoreduktion (Abb. 2+3). Den größten Benefit hatten Patienten der M1-NED Gruppe, in der die DFS-Rate bei 78,4%

KEYPOINTS

- Der Benefit der adjuvanten Therapie mit Pembrolizumab bestätigt sich auch nach einem längeren Beobachtungszeitraum.
- Zytoreduktive Nephrektomie scheint in der ICI-Ära mit einem besseren Outcome assoziiert zu sein.
- Observanz bleibt bei ausgewählten Patienten eine Strategie im Metastasenstadium.
- Erstlinienkombinationen sind auch nach längerem Follow-up wirksam und mit einer anhaltenden Verbesserung der Lebensqualität assoziiert.
- Lenvatinib plus Everolimus und Cabozantinib sind in späteren Therapielinien besonders wirksam.
- Immuntherapie ist auch beim nicht klarzelligen RCC eine gute Wahl.
- Neue therapeutische Ansätze erscheinen nach frühen Ergebnissen interessant.

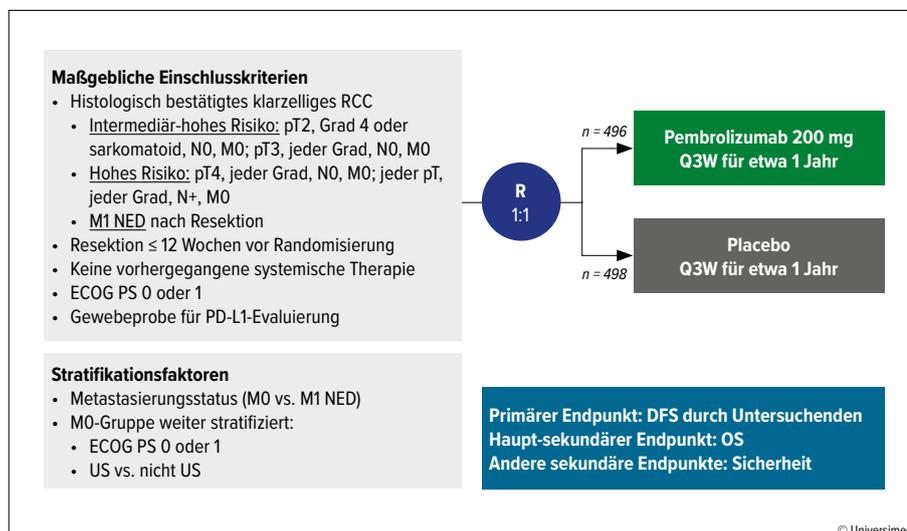


Abb. 1: Studiendesign von KEYNOTE-564. Modifiziert nach Choueiri TK et al.²

versus 37,9% lag (HR: 0,28; 95% CI: 0,12–0,66); auch Patienten mit sarkomatoiden Tumoren profitierten besonders (DFS-Rate 71,8% versus 52%; HR: 0,54; 95% CI: 0,29–1,0). In der Population der Patienten mit hohem Risiko lag die DFS-Rate mit und ohne Pembrolizumab bei 48,7% versus 35,4% (HR: 0,60; 95% CI: 0,33–1,10); am geringsten war der Benefit bei Patienten mit intermediär-hohem Risiko (DFS-Rate 81,1% versus 72%; HR: 0,68; 95% CI: 0,52–0,89). Das Gesamtüberleben (OS) ist aufgrund der geringen Zahl an Ereignissen noch nicht signifikant, der initial berichtete Trend einer Verlängerung des Überlebens hält jedoch weiterhin an (HR: 0,52; 95% CI: 0,31–0,86). Es wurden keine neuen Toxizi-

täten und keine erhöhte Inzidenz bekannter Toxizitäten beobachtet.

TKI + Pembrolizumab

Qurat Ul Ain und Kollegen präsentierten die Ergebnisse einer Metaanalyse, welche adjuvante Studien mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) und Pembrolizumab inkludierte. TKI sind seitens der europäischen Guidelines nicht im adjuvanten Setting empfohlen.³ Die Ergebnisse dieser Analyse bestätigten, dass der risikostratifizierte absolute Benefit einer adjuvanten Therapie mit TKI gering ist (selbst für Hochrisikopatienten). Im Gegensatz dazu war der absolute Benefit von Pembrolizumab umso höher, je höher der Leibovich-Score war.

Molekulare Charakterisierung

Der Leibovich-Score kann dennoch für die Selektion von Patienten für eine adjuvante Therapie unzureichend sein, vor allem bei Patienten mit intermediär-hohem Risiko. Cotta und Kollegen haben daher den Benefit einer molekularen Charakterisierung zur Optimierung der Risikostratifizierung bei lokalisierter Erkrankung untersucht.⁴ In einer Multivariatanalyse und unter Korrektur für klinisch-pathologische Eigenschaften erzielten Patienten mit einem hohen 22-Gen-„epithelial to mesenchymal transition“(EMT)-Score eine signifikante Verlängerung des DFS (HR: 7,2; 95% CI: 1,15–44,8; p=0,035). Ein weiterer Score, der in Bezug auf Risikostratifizierung geeignet scheint, insbesondere bei Patienten mit intermediär-hohem Risiko, ist der 16-Gen-„Transcriptom-Recurrence Score“.⁵

Observanz im Stadium der Metastasierung

Durch die Einführung von Immuntherapie-kombinationen ist es zu einer dramatischen Verlängerung des Überlebens im Stadium der Metastasierung gekommen. Dennoch stellt sich die Frage, ob wirklich alle Patienten zeitnahe, also zum Zeitpunkt der Diagnose der Metastasierung, sofort mit einer Therapie beginnen müssen. Bereits in der Vergangenheit konnte gezeigt werden, dass ein späterer Therapiebeginn mit einem TKI nicht notwendigerweise mit einer Verkürzung des Überlebens assoziiert ist.⁶

Schwartzman und Kollegen haben in einer am ASCO GU Meeting präsentierten

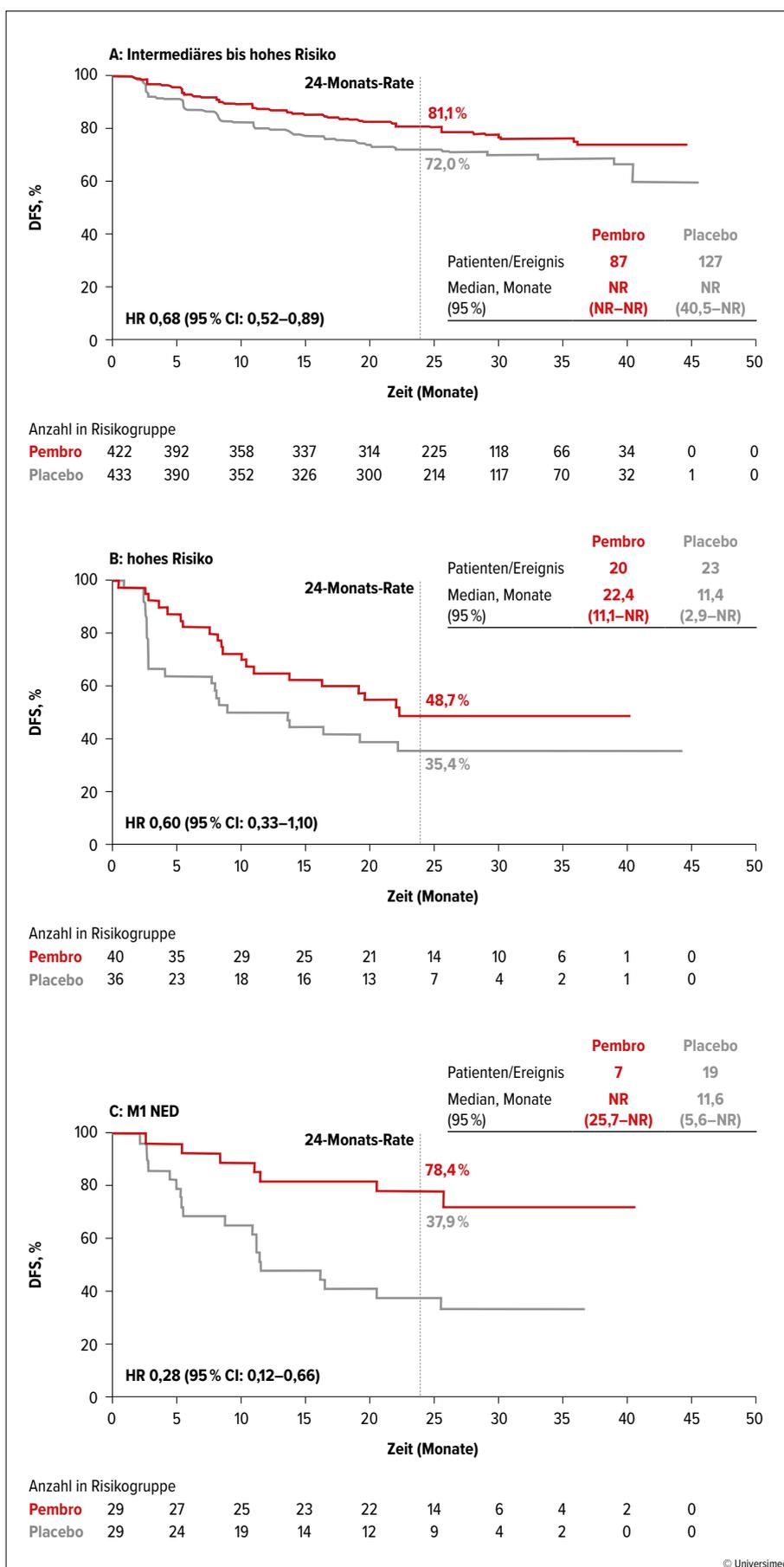


Abb. 2: DFS nach Rückfallsrisiko-Subgruppe. Modifiziert nach Choueiri TK et al.²

Analyse versucht, das Profil eines Patienten, der für die Strategie Observanz infrage kommt, besser zu charakterisieren.⁷ Aus einer elektronischen Datenbank wurden 37 Patienten identifiziert, die trotz Metastasierung keine Therapie (bei gleichzeitig gegebener Therapiefähigkeit) erhalten hatten. Die mediane Zeit bis zum Bedarf einer systemischen Therapie lag bei 37 Monaten (95% CI: 24,3–94,9) und das Überleben ab Initiierung einer systemischen Therapie bei 132,5 Monaten (95% CI: 97,3 bis nicht erreicht). Die Zahl an Metastasen war erwartungsgemäß signifikant mit der Zeit bis zum Therapiebeginn assoziiert. Nach einem medianen Follow-up von 62,5 Monaten hatten immerhin 29% der Patienten noch nicht mit einer systemischen Therapie begonnen.

Die Autoren bestätigen damit frühere Beobachtungen, dass es eine Subgruppe von Patienten gibt, die eine sofortige Therapieeinleitung nicht benötigen.

Zytoreduktive Nephrektomie (CN) in der Ära der Immuncheckpoint-Inhibitoren

Da die Ergebnisse der CARMENA-Studie die Rolle der zytoreduktiven Nephrektomie (CN) in der Ära der TKI infrage gestellt haben, werden Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risiko seltener als früher einer CN zugeführt. Ob die Nichtunterlegenheit einer alleinigen systemischen Therapie versus CN gefolgt von systemischer Therapie aber auch in der Ära der Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) zutrifft, ist unklar.

Perimbeti und Kollegen gingen dieser Frage in einer retrospektiven Analyse von Patienten aus einer nationalen Krebsdatenbank, die zwischen 2015 und 2018 eine ICI-Therapie erhalten hatten, nach.⁸ 4369 Patienten wurden identifiziert, davon hatten 36,4% eine CN erhalten (85,3% vor systemischer Therapie, 13,8% danach). Patienten mit großen Nierentumoren und jene ohne klinischen Verdacht auf Lymphknotenbeteiligung waren häufiger operiert worden. Nach einem Jahr war die Überlebensrate von Patienten mit CN signifikant höher als jene der Patienten ohne CN. In der Multivariatanalyse war die CN ein unabhängiger Risikofaktor für das Überleben (HR: 0,53; 95% CI: 0,41–0,68). Die Autoren schlussfolgerten, dass die CN in der Ära der ICI weiterhin eine wichtige Rolle spielt.

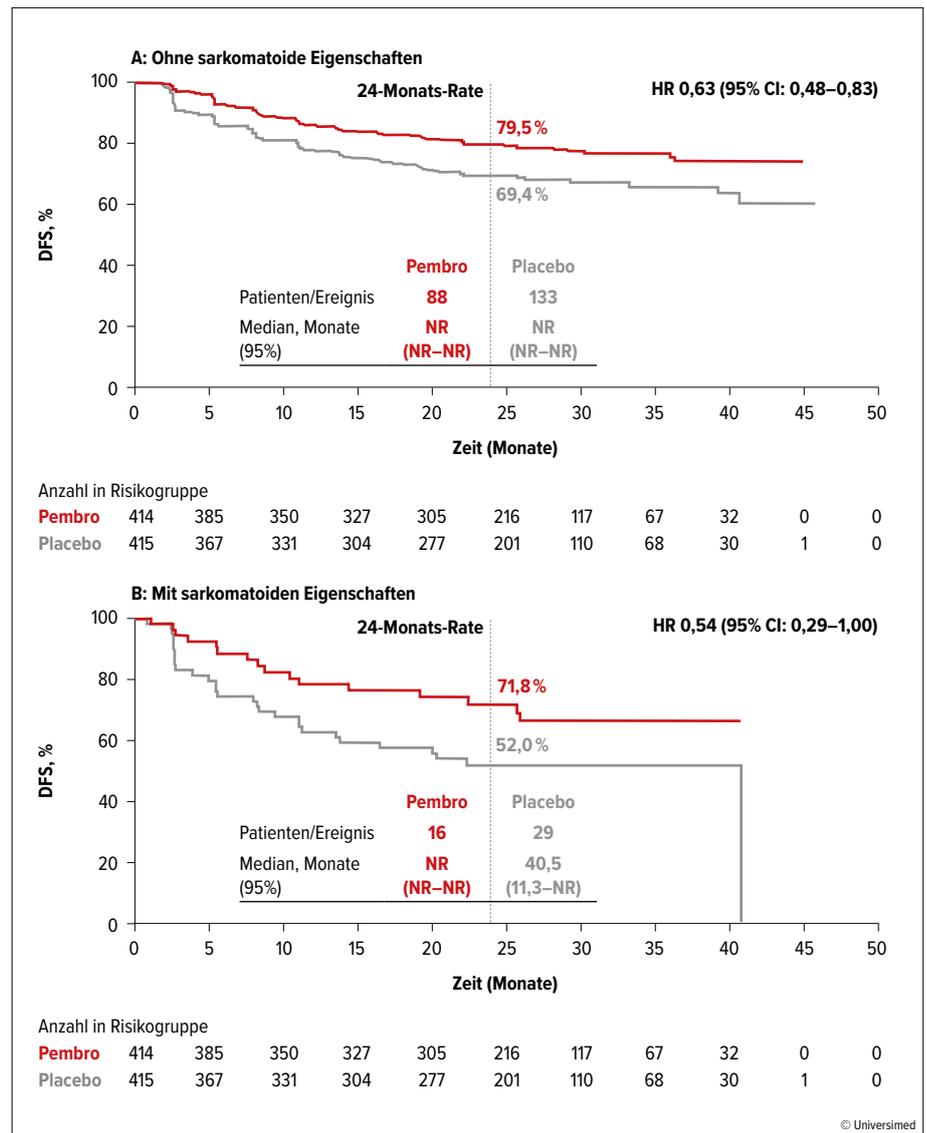


Abb. 3: DFS nach Subgruppe „sarkomatoider Status“. Modifiziert nach Choueiri TK et al.²

Interessant ist in diesem Zusammenhang auch eine Analyse von Mittal und Kollegen bei 226 Patienten.⁹ Die Autoren haben die Rolle der CN und der systemischen Therapie (TKI-Therapie) bei Patienten mit oder ohne Tumorthrombus untersucht. Bei jenen, die nur systemische Therapie erhielten, waren das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) und das OS in Bezug auf Vorhandensein oder Fehlen eines Tumorthrombus nicht signifikant unterschiedlich. Bei Patienten mit Thrombus gab es keinen Unterschied im PFS in Bezug auf CN plus systemische Therapie oder systemische Therapie allein. Jedoch war das OS in der Thrombuspopulation signifikant länger bei jenen, die einer CN zugeführt wurden (29,4 versus 12,1 Monate, $p=0,01$). Auch hier schlussfolgerten die Autoren, dass die CN ein wichtiger Pfeiler bleibt,

wenngleich dies in der Ära der ICI noch nicht prospektiv untersucht wurde.

Erstlinientherapie beim klarzelligen Nierenzellkarzinom

Das ASCO GU Meeting 2022 hat zu keinen Veränderungen der aktuellen Therapieempfehlungen in der Erstlinie geführt (Abb. 4). Es ist weiterhin so wie im Therapiealgorithmus dargestellt: 4 verschiedene Erstlinientherapien stehen für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risiko zur Verfügung und 3 Strategien für Patienten aller Risikogruppen. Am ASCO GU Meeting wurden die existierenden Daten um einige neue Informationen erweitert. Dies betrifft Aspekte wie Lebensqualität und Effektivität nach längerer Beobachtungszeit.

CheckMate 9ER

Eine finale OS-Analyse der Studie CheckMate 9ER (NC: Nivolumab + Cabozantinib versus Sunitinib) wurde präsentiert.¹⁰ Nach einem medianen Follow-up von 32,9 Monaten zeigte sich anhaltend eine statistisch signifikante Verlängerung des OS für Patienten im NC-Arm (median 37,7 versus 34,3 Monate; HR: 0,70; 95% CI: 0,55–0,90); das Gleiche galt auch für das PFS (median 16,6 versus 8,3 Monate; 95% CI: 0,46–0,68) und die Ansprechraten (55,7% versus 28,4%, Komplettrmissionsrate 12,4% versus 5,2%). Auch in Bezug auf die Lebensqualität zeigte sich weiterhin eine Verbesserung durch Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib: Die Behandlung mit Nivolumab plus Cabozantinib reduzierte das Risiko für eine Verschlechterung der Lebensqualität und das Risiko, dass Patienten mit Nebenwirkungen zu kämpfen hatten.¹¹

CheckMate 214

Ein 5-Jahres-Update der CheckMate-214-Studie (Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib) kam betreffend die Lebensqualität zu den gleichen Erkenntnissen wie zuvor für CheckMate 9ER beschrieben, mit einem klaren Vorteil für Patienten im Nivolumab+Ipilimumab-Arm.¹²

Ein weiteres Update dieser Studie betraf die Subgruppe der Patienten mit sarkomatoid entdifferenzierten Tumoren.¹³ 139 der 1096 Patienten in der CheckMate-214-Studie hatten sarkomatoide Nierenzellkarzinome. Das 5-Jahres-Follow-up ergab eine beeindruckende Wirkung von Nivolumab plus Ipilimumab in dieser Population: Die Ansprechrate betrug 61% (versus 23%), das mediane PFS 26 Monate (versus 5 Monate) und das Gesamtüberleben 49 Monate (versus 14 Monate; HR: 0,46). Noch bessere Ergebnisse erzielten jene Patienten, die neben der sarkomatoiden Komponente auch zusätzliche PD-L1 („Programmed-death ligand 1“)-positive Tumoren hatten: Hier lag die Ansprechrate bei 69% und das mediane PFS und OS waren noch nicht erreicht.

HCRN GU16-260

In Bezug auf die Kombination Nivolumab plus Ipilimumab wurden auch die finalen Daten der HCRN-GU16-260-Studie präsentiert, die sich damit befasst hatte, dass Patienten mit einer Nivolumab-Monotherapie beginnen (Teil A) und nur jene mit Progression oder Stabilisierung als bestes Ergebnis 4-mal eine Kombination mit Ipilimumab



Abb. 4: ESMO-Empfehlungen zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen klarzelligen Nierenzellkarzinoms. Nach Powles T, Schmidinger M et al.

erhalten sollen (Teil B). 123 Patienten wurden eingeschlossen, das mediane Follow-up war 26,9 Monate. Die Ansprechraten lagen bei 34,1%, mit einer Komplettrmissionsrate von 6,5%. Die mediane Remissionsdauer betrug 27,6 Monate und das mediane PFS 8,2 Monate. 78% der Patienten waren nach 24 Monaten noch am Leben. Von den 65 Patienten, die durch Nivolumab-Monotherapie keine objektive Remission erreicht hatten („stable disease“ oder „progressive disease“) und sich somit für die Kombinationsgabe qualifiziert hätten, konnten 25 nicht in diesen Abschnitt der Studie eintreten, vorwiegend wegen symptomatischer Progression. Insgesamt besteht die Empfehlung, die Kombination zu Beginn der Therapie einzusetzen.

KEYNOTE-426

Updates aus der KEYNOTE-426-Studie (Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib) betrafen die Möglichkeit der 6- statt 3-wöchentlichen Gabe von Pembrolizumab (in doppelter Dosierung).¹⁴ In einer schottischen Studie wurde aufgrund der Covid-19-Pandemie Pembrolizumab in einer Dosierung von 400 mg alle 6 Wochen gegeben. Die Autoren berichteten, dass es in Bezug auf die Wirkung keinen Unterschied zu den Ergebnissen der KEYNOTE-426-Studie gab, mit dem Vorteil, dass die Patienten nicht so oft ins Krankenhaus kommen mussten.

Biomarker und Prädiktion

Alle Erstlinientherapien beim mRCC sind ICI-Kombinationen, es gibt bislang

keine Vergleiche untereinander, da alle mit dem TKI Sunitinib verglichen wurden. Biomarker zur besseren Auswahl haben sich bislang noch nicht im klinischen Alltag etabliert. Viele retrospektive Analysen mit „Cross-Trial“-Vergleichen wurden publiziert, jedoch eignen sich diese nicht, um daraus die beste Therapie für den Patienten abzulesen. Auch befassen sich die meisten Analysen mit der Frage, ob ein bestimmtes Biomarkerprofil das Ansprechen auf Immuntherapie vorhersagen kann, nicht aber damit, welche Therapie die bessere für den individuellen Patienten wäre. Dennoch sind die Daten interessant und tragen generell zu einem enormen Wissenszuwachs auf dem Gebiet der Immuntherapie bei.

Nephrektomie, Lungenmetastasen und günstiges IMDC-Profil

Eine der größten Populationen (n=1084), die in dieser Weise untersucht wurden, sind Patienten aus dem International Metastatic Renal Cell Database Consortium (IMDC). Mit einem besseren Ansprechen auf eine ICI-basierte Therapie waren in der Multivariatanalyse die Nephrektomie (Odds-Ratio: [OR] 1,57; 1,13–2,19; p=0,007), das Vorhandensein von Lungenmetastasen (OR: 1,71; 1,26–2,31; p<0,001) und eine günstige IMDC-Risikogruppe (OR für ungünstig versus günstig: 0,45; p<0,001; OR für ungünstig versus intermediär: 0,65; p=0,006) assoziiert.¹⁵

Intratumorales Mikrobiom

Ein neuartiges Konzept in Bezug auf Prädiktion des Ansprechens auf Immuntherapie (wenngleich nicht auf die Auswahl einer bestimmten Immuntherapiekombination) ist die Analyse der Assoziation des intratumoralen Mikrobioms mit dem Ansprechen. In einer kleinen Studie mit vorerst nur 28 Patienten zeigten Responder auf Immuntherapie einen höheren relativen Reichtum an *Stenotrophomonas maltophilia* und *Corynebacterium sp.zg-917*. In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass das *Corynebacterium* spp. seit Dekaden als eine eventuelle Ergänzung zu Immuntherapien wie mit *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) studiert wird.

Eosinophile und Neutrophile/Eosinophile-Ratio

Ein hoher absoluter Eosinophilenwert und eine niedrige Neutrophile-zu-Eosino-

phile-Ratio unter laufender Therapie wurden als Prädiktoren für ein gutes Ansprechen auf Nivolumab plus Ipilimumab identifiziert.¹⁶

Metastasenlokalisation

Auch die Metastasenlokalisation bleibt als Driver für Therapieentscheidungen interessant: Demnach sind zum Beispiel adrenale Metastasen mit einem deutlich schlechteren Ansprechen auf Nivolumab assoziiert (HR ja versus nein: 1,65; CI: 1,29–2,10; $p < 0,0001$).¹⁷

Periphere Zytokine und Outcome von Nivolumab

In einer translationellen Studie bei Patienten aus der Studie NIVOREN GETUG-AFU 26 wurden 80 Patienten (40 Responder und 40 Nicht-Responder) in Bezug auf den prädiktiven und/oder prognostischen Wert bestimmter Plasماzytokine untersucht.¹⁸ Hohe Baseline-Plasma-Spiegel an Interleukin-6 (IL-6), IL-7, IL-8 und „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) waren mit einem signifikant kürzeren Überleben assoziiert.

Im Gegensatz dazu war der Marker 4-1BB mit einem signifikant längeren Überleben assoziiert. 4-1BB (oder CD137) ist ein Aktivierungs-induzierendes ko-stimulatorisches Molekül und ein wichtiger Regulator der Immunantwort. 4-1BB-mediierte antitumoröse Effekte basieren auf dessen Fähigkeit, zytotoxische T-Zellen zu aktivieren und für einen hohen IFN (Interferon)- γ -Spiegel zu sorgen.

Zweit- und spätere Linien

Es gibt bislang keine randomisierte Phase-III-Studie, die einen Standard nach Versagen von ICI-Kombinationen etabliert hätte; die Empfehlungen der Guidelines beschränken sich auf die Aussage, einen TKI zu verwenden, der nicht in der Erstlinie verwendet wurde. Die Empfehlungen sind allesamt IIB-Empfehlungen.

CABOSEQ

In einer retrospektiven Analyse von Patienten der IMDC-Datenbank wurde die Wirksamkeit von Cabozantinib nach Versagen einer dualen ICI- (Nivolumab plus Ipilimumab) oder ICI-plus-TKI-Therapie untersucht.¹⁹ 346 Patienten wurden analysiert, wovon 78 eine duale ICI-Therapie und 46 eine ICI+TKI-Kombination erhalten

hatten, weitere 222 Patienten hatten andere Vortherapien. Die Ansprechraten mit Cabozantinib lagen für die Gesamtpopulation, unabhängig von der Art der Vortherapie, bei 26,2%. Die mediane Zeit bis zum Therapieversagen lag bei 7,59 Monaten und das Gesamtüberleben bei median 18,12 Monaten. Die Autoren schlussfolgerten, dass Cabozantinib in der Zweitlinie aktiv ist, unabhängig von der Vortherapie.

CaboCHECK

Diese Studie von Grünwald und Kollegen kam zu vergleichbaren Ergebnissen wie CABOSEQ, nur in einer kleineren Population ($n = 56$);²⁰ zudem konnten die Autoren keinen Unterschied im Outcome in Abhängigkeit von der Cabozantinib-Dosis (40 mg oder 60 mg) beobachten.

Metaanalyse zu Zweitlinientherapien

In einer Metaanalyse verglichen Recio-Boiles und Kollegen alle Zweitlinientherapien, die in einer randomisierten Studie geprüft worden waren, in Bezug auf ihre Wirksamkeit.²¹ Alle acht Therapien, die in der Analyse berücksichtigt wurden, zeigten einen Benefit im Vergleich zu Placebo. In Bezug auf Reduktion des Risikos für Tod oder Progression schnitten die Kombination Lenvatinib plus Everolimus (Fibroblastenwachstums-Faktor-Rezeptor[FGFR]-VEGFR-Inhibitor mit mTOR-Inhibitor) sowie eine Therapie mit Cabozantinib am besten ab (HR Lenvatinib + Everolimus im Vergleich zu Placebo: 0,13; 95% CI: 0,07–0,24; HR Cabozantinib: 0,17; 95% CI: 0,12–0,24). Am wenigsten wirksam war der TKI Pazopanib (HR: 0,54; 95% CI: 0,35–0,84).

Nicht klarzelliges RCC

In einer kanadischen Studie analysierten Laramee S und Kollegen die Effektivität unterschiedlicher Erstlinientherapien (VEGFR-TKI, mTOR-Inhibitoren, ICI-basierte Therapie) bei Patienten mit nicht klarzelligem RCC (non-cc-RCC).²² Erwähnenswert ist hierbei der Umstand, dass die Therapie der analysierten Patienten in einen Behandlungszeitraum fiel, zu dem Cabozantinib noch nicht zur Verfügung stand. 265 Patienten wurden in Bezug auf ihr Outcome mit den erwähnten Therapien untersucht. Die Remissionsraten waren für TKI 17%, für mTOR-Inhibitoren 5% und für ICI-basierte Therapie 37%. Das Ein-Jahres-Überleben

lag bei 65,2%, 57,9% und 69%, je nach Behandlungsgruppe. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine ICI-Therapie bei Patienten mit non-cc-RCC mit einem verbesserten Outcome assoziiert ist.

Auch eine portugiesische Forschergruppe befasste sich mit der Thematik der ICI-Therapie beim non-cc-RCC.²³ Die Autoren analysierten dazu Daten aus 14 Publikationen und berichteten a) über eine vergleichbare Aktivität innerhalb der einzelnen histologischen Subtypen und b) über eine höhere Aktivität unter Kombinations-therapien, vor allem im Setting der papillären und sarkomatoiden/rhabdoiden Differenzierungen. Nach einer Analyse von Alhalabi ist auch eine duale ICI-Therapie mit Nivolumab plus Ipilimumab beim non-cc-RCC aktiv²⁴; bei insgesamt 27 Patienten betrug die Ansprechraten 30%. Den größten Benefit erzielten Patienten mit papillären Karzinomen, während jene mit chromophobem und unklassifiziertem RCC am schlechtesten abschnitten.

In einer internationalen, retrospektiven Multicenter-Studie wurden 29 Patienten mit familiären Translokationskarzinom mit nachgewiesener *TFE3*- oder *TFEB*-Translokation im Tumor identifiziert.²⁵ Die Patienten wurden entweder mit einer dualen ICI-Kombination oder mit ICI+TKI behandelt. Die Ansprechraten und das PFS betrugen 5,5% und 2,8 Monate in der dualen ICI-Therapie-Gruppe und 36% bzw. 5,4 Monate in der ICI-TKI-Gruppe.

Therapieerfolge beim Xp11.2-Translokationskarzinom wurden bei 45 Patienten aus einer Kohorte von 1113 Patienten in China analysiert. In diesem Fall erhielten die Patienten eine reine TKI-Therapie (Sunitinib, Sorafenib, Axitinib und Pazopanib); das numerisch längste PFS wurde bei Axitinib-behandelten Patienten berichtet (median 9,4 Monate). Nur 2 Patienten in der Population wurden mit einer ICI-TKI-Kombination behandelt; hier betrug das PFS 16,6 bzw. 25,6 Monate.²⁶

Neue Therapiestrategien

Nemvaleukin- α : ein Revival von IL-2

Nemvaleukin- α ist ein IL-2, das selektiv den „intermediate affinity receptor“ (IL-2R) bindet, wodurch präferenziell CD8+T-Zellen und natürliche Killerzellen (NK-Zellen) aktiviert werden, aber kaum regulatorische T-Zellen. RCC-Patienten mit Versagen auf vorangehende Therapien

wurden in der ARTISTRY-1-Stunde zunächst mit Nemvaleukin alleine behandelt und konnten im Falle einer Progression oder Stabilisierung als bestes Ansprechen Nemvaleukin in Kombination mit Pembrolizumab erhalten.²⁷ Nemvaleukin induzierte eine robuste Expansion von CD-8+- und NK-Zellen mit minimalem Effekt auf regulatorische T-Zellen. Bei 8 von 11 mit ICI vorbehandelten Patienten konnte in der Monotherapie eine partielle Remission oder Stabilisierung erreicht werden.

Axitinib plus Nivolumab bei vorbehandelten Patienten

In einer Phase-I/II-Studie wurde die Kombination aus Axitinib und Nivolumab bei vorbehandelten Patienten geprüft.²⁸ 44 Patienten wurden eingeschlossen, die objektive Ansprechrage lag bei 59,5% und die Krankheitskontrollrate (DCR, Ansprechen und Stabilisierung) bei 97,6%. Das mediane PFS betrug 16,4 Monate (9% CI: 10,2-21,2). Ein sehr hoher Anteil der Patienten (40,9) hatte ein günstiges Risikoprofil nach IMDC. Die Nebenwirkungen waren vergleichbar mit denen bei jeder anderen ICI-TKI-Kombination.

CD70 als vielversprechendes CAR-T-Zell-Target beim RCC

CD70 als vielversprechendes CAR-T-Zell-Target beim RCC

Ye und Kollegen untersuchten die Expression von CD70²⁹, einem Target für eine CAR („chimeric antigen receptor“)-T-Zell-Therapie, bei Tumoren von Patienten mit fortgeschrittenem RCC. Die Ergebnisse der Analysen zeigten, dass beim cc-RCC sowohl im Primärtumor als auch in korrespondierenden Metastasen eine hohe CD70-Expression zu finden ist. Die Autoren schlussfolgerten, dass eine Anti-CD70-CAR-T-Cell-Therapie bei einem Großteil der RCC-Patienten sinnvoll sein könnte. ■

Autorin:

A.o. Univ.-Prof. Dr. **Manuela Schmidinger**
 Universitätsklinik für Urologie
 Medizinische Universität Wien
 E-Mail: manuela.schmidinger@meduniwien.ac.at

■1506◆

Literatur:

- 1** Choueiri TK et al.: N Engl J Med 2021; 384: 829-41
2 Choueiri TK et al.: ASCO GU 2022; Abstr. #290 **3** Sipra QUAR et al.: ASCO GU 2022; Abstr. #360 **4** Cotta B et al.: ASCO GU 2022; Abstr. #377 **5** Shuch B et al.: ASCO GU 2022; Abstr. #383 **6** Rini BI et al.: Lancet Oncol 2016; 17: 1317-24 **7** Schwartzman W et al.: ASCO GU 2022; Abstr. #389 **8** Perimbeti S et al.: ASCO GU 2022; Abstr. #359 **9** Mittal A et al.: ASCO GU 2022; Abstr. #345 **10** Powles T et al.: ASCO GU 2022; Abstr. #350 **11** Cella D et al.: ASCO GU 2022; Abstr. #323 **12** Cella D et al.: ASCO GU 2022; Abstr. #307 **13** Tannir NM et al.: ASCO GU 2022; Abstr. #352 **14** Ansel S et al.: ASCO GU 2022; Abstr. #309 **15** Navani V et al.: ASCO GU 2022; Abstr. #310 **16** Chen MS et al.: ASCO GU 2022; Abstr. #364 **17** Billon E et al.: ASCO GU 2022; Abstr. #348 **18** Carril L et al.: ASCO GU 2022; Abstr. #379 **19** Navani V et al.: ASCO GU 2022; Abstr. #318 **20** Grünwald V et al.: ASCO GU 2022; Abstr. #357 **21** Recio-Boiles V et al.: ASCO GU 2022; Abstr. #337 **22** Laramie S et al.: ASCO GU 2022; Abstr. #304 **23** Rreis AF et al.: ASCO GU 2022; Abstr. #353 **24** Alhalabi O et al.: ASCO GU 2022; Abstr. #356 **25** Alhalabi O et al.: ASCO GU 2022; Abstr. #343 **26** Yan X et al.: ASCO GU 2022; Abstr. #341 **27** Calvo E et al.: ASCO GU 2022; Abstr. #330 **28** Zibelman M et al.: ASCO GU 2022; Abstr. #291 **29** Ye H et al.: ASCO GU 2022; Abstr. #384

1A PHARMA

1A WEIL WIR FÜR SIE IN DER UROLOGIE STÄRKE ZEIGEN

DOXAZOSIN 1A PHARMA
4 mg – Tabletten
Wirkstoff: Doxazosinmesilat
30 Tabletten

VARDENAFIL 1A PHARMA
20 mg – Filmtabletten
Wirkstoff: Vardenafil

VARDENAFIL 1A PHARMA
10 mg – Filmtabletten
Wirkstoff: Vardenafil
4 Filmtabletten

SILDENAFIL 1A PHARMA
100 mg – Tabletten
Wirkstoff: Sildenafil
4 Tabletten

Fachkurzinformationen finden Sie im Blattinneren.
Stand der Information: 04/2022, MLR-ID 206755

Fachkurzinformationen siehe Seite 71



ESSM-Kongress 2022

virtuell 17. – 19.2.2022

Kongress der European Society for Sexual Medicine

Testosteron, Penisgröße und Peyronie-Krankheit – Sexualmedizin State of the Art

Der jährliche Kongress der European Society for Sexual Medicine (ESSM) fand im Februar 2022 virtuell statt. In den Hauptsessions des Kongresss wurden aktuelle Fragestellungen der Sexualmedizin und Andrologie diskutiert. Darunter war auch Praxisrelevantes für den täglichen Alltag.

Testosteronsubstitution hat sich bei hypogonadalen Männern im Hinblick auf eine ganze Reihe von Endpunkten als günstig erwiesen. Allerdings bleiben zahlreiche Fragen offen. Unter anderem steht die Definition der Patientenpopulation, die von einer Testosterontherapie profitieren kann, zur Diskussion.

In der klinischen Praxis ist vor Beginn einer Testosteronbehandlung der patho-

physiologische Hintergrund des Hypogonadismus im individuellen Fall zu ermitteln, da hinter gleichen klinischen Bildern unterschiedliche Ursachen stehen können, so Prof. Dr. Andrea Salonia von der Università Vita-Salute San Raffaele in Mailand. Insbesondere müssen zugrunde liegende systemische Grundkrankheiten erkannt werden. Bei jüngeren Männern ist das Thema Kinderwunsch zu erfragen.

Die Leitlinie der European Association of Urology (EAU) zum Thema Hypogonadismus und Testosterontherapie¹ gibt die Bedeutung einer gründlichen internistischen Abklärung und genauen Anamnese vor. Diese ist auch im Hinblick auf die Diagnose des Hypogonadismus selbst von Bedeutung, zumal sich dieser auch in Zeichen wie Fragilitätsfrakturen, Fatigue, Schwäche oder emotionalem Ungleichgewicht äußern kann.

In der Corona-Pandemie erwies sich Testosteronmangel als Risikofaktor für schwere Covid-19-Verläufe. Diese Zeichen könnten leicht als Folgen eines physiologischen Alterungsprozesses fehlinterpretiert werden.

Die Unterscheidung zwischen primärem und sekundärem Hypogonadismus wird anhand der Plasmaspiegel von Testosteron und luteinisierendem Hormon (LH) getroffen, wobei beim primären Hypogonadismus Testosteron erniedrigt und LH erhöht ist. Reduziertes Testosteron bei normalem oder niedrigem LH zeigen hingegen einen sekundären Hypogonadismus an, beispielsweise infolge eines metabolischen Syndroms. Ein Screening nicht symptomatischer Patienten wird explizit nicht empfohlen. Entschließt man sich zu einer Testosterontherapie, so ist ein engmaschiges Follow-up indiziert. Im ersten Jahr sollen die entsprechenden Untersuchungen in Abständen von drei Monaten erfolgen. Die Leitlinie listet auch zahlreiche absolute und relative Kontraindikationen einer Testosterontherapie auf. Unter den absoluten Kontraindikationen sind vor allem aggressive oder fortgeschrittene Prostatakarzinome zu nennen.

Testosteron bei Prostatakarzinom nicht immer kontraindiziert

Dazu hält Dr. Michael Sitzmann von der Universität Münster fest, dass die Testosteronsubstitution keineswegs bei allen Männern mit Prostatakarzinom kontraindiziert ist. Generell sei die Angst, Testosteron könne Prostatakrebs induzieren, unbegründet. Unter Testosterongabe komme es zwar zu einer Volumszunahme der Prostata, diese sei jedoch physiologisch und selbstlimitierend. Bekanntermaßen führt Testosteron auch nicht zu einem Anstieg des PSA (Abb. 1).²

Dementsprechend erlaubt die EAU-Leitlinie eine Off-Label-Testosteronbehandlung von Männern mit lokalisiertem Prostatakarzinom mit niedrigem Rezidivrisiko ohne Zeichen von Aktivität. Diese Empfehlung beruht auf einem 2020 publizierten Review, der in Sachen Testosteron und Prostatakarzinom weitgehend Entwarnung gibt.³

In einer besonderen Situation befinden sich Männer mit kompensiertem Hypogonadismus, so Prof. Dr. Giulia Rastelli von der Università degli Studi di Firenze. Sie verweist darauf, dass die Leitlinien eine Substitutionstherapie nur bei niedrigen Testosteronspiegeln, also bei hypogonadalen Männern empfehlen. Kompensierter Hypo-

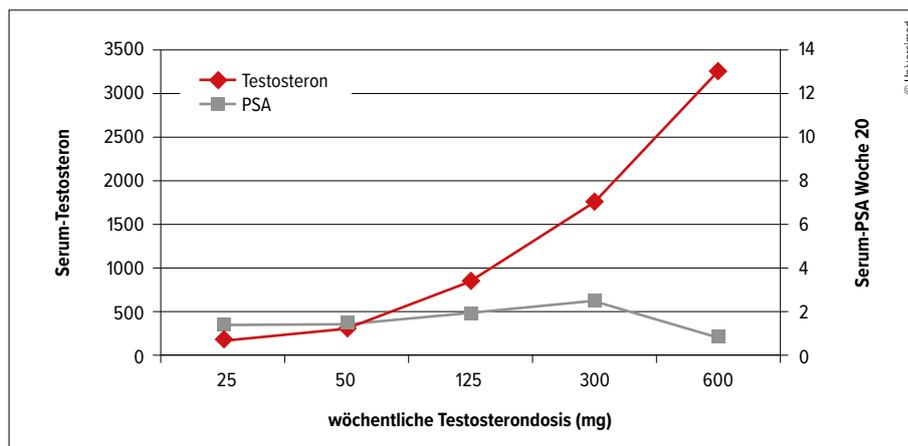


Abb. 1: Serum-Testosteron und PSA bei älteren Männern unter Therapie mit Testosteron-Dosis- eskalation (nach Bhasin et al.)²

gonadismus ist definiert durch normale Testosteronspiegel bei gleichzeitig erhöhten Releasinghormonen und kann im Zuge zahlreicher Erkrankungen oder auch als Folge von Chemotherapien oder Bestrahlung auftreten, kommt jedoch auch bei gesunden Männern insbesondere im höheren Lebensalter nicht selten vor. Auch zeigen fast 50% der Männer mit Klinefelter-Syndrom einen kompensierten Hypogonadismus. Dieser Zustand kann stabil sein, oder sich über die Jahre in Richtung eines Testosteronmangels entwickeln. Verbesserungen in Abhängigkeit von der Grundkrankheit sind aber möglich. Hinsichtlich der sexuellen Funktionen dürfte kompensierter Hypogonadismus keine Nachteile haben. Studien zeigen im Vergleich zu eugonadalen Männern keine signifikant erhöhte Prävalenz sexueller Probleme, sehr wohl jedoch einen Trend in diese Richtung.⁴ Es zeigten sich auch Assoziationen mit zahlreichen Komorbiditäten wie Diabetes, kardiovaskulärer Erkrankung, Krebs und kognitivem und körperlichem Abbau.⁵

Damit stellt sich die Frage, ob kompensierter Hypogonadismus behandelt werden soll. Nach den Ergebnissen einer Metaanalyse der randomisierten kontrollierten Studien zu dieser Fragestellung lautet die Antwort: Eher nicht. Testosteronsubstitution zeigt bei Männern mit kompensiertem Hypogonadismus maximal geringe oder nicht signifikante Effekte. Hinsichtlich kardiovaskulärer oder kognitiver Outcomes sowie der glykämischen Kontrolle unterschied sich die Hormonsubstitution nicht von Placebo.⁶

Rastelli verweist jedoch auf eine rezenten Arbeit, die bei adipösen Männern im mittleren bis höheren Alter und mit Testosteronspiegeln im unteren Normalbereich

unter Testosterontherapie eine reduzierte Diabetesinzidenz und eine höhere Glukosetoleranz fand. Zu dieser Fragestellung würden dringend weitere Daten benötigt.⁷

Wie groß soll der Penis sein?

Auch ein heißes, wenn auch oft belächeltes Problem war Gegenstand einer Session im Rahmen des ESSM-2020-Kongresses: Penisvergrößerung. Die Probleme beginnen hier bereits bei der Definition einer normalen Penisgröße, so Dr. Cobi Reisman von Flare Health Amsterdam, der aktuelle Präsident der ESSM. Zu dieser Frage liegt zwar eine Reihe von Studien vor, deren Ergebnisse allerdings aufgrund unterschiedlicher Messmethoden nur schwer vergleichbar sind. Außerdem bestehen keine verlässlichen Korrelationen zwischen der Größe von erschlafftem und erigiertem Penis. Sehr wohl korreliert jedoch die Größe von gestrecktem und erigiertem Penis.

Von einem Mikropenis spricht man bei mehr als 2,5 Standardabweichungen unter dem Durchschnitt. In den meisten Arbeiten bedeutet dies weniger als 7,5 cm, in manchen auch 8,5 cm. Befragungen zeigen jedenfalls, dass fast die Hälfte aller Männer lieber einen größeren Penis hätten, während 85% der Frauen mit der Penisgröße ihres Partners zufrieden sind.⁸

Der begründete oder unbegründete Eindruck, einen kleinen Penis zu haben, wird von den Betroffenen in mehrfacher Hinsicht als belastend empfunden. Frauen geben hingegen mehrheitlich an, keinen besonderen Wert auf Penisgrößen zu legen. Allerdings zeigen Studien mit 3D-Modellen, dass eine Größe knapp über dem Durchschnitt als wünschenswert gesehen wird.⁹

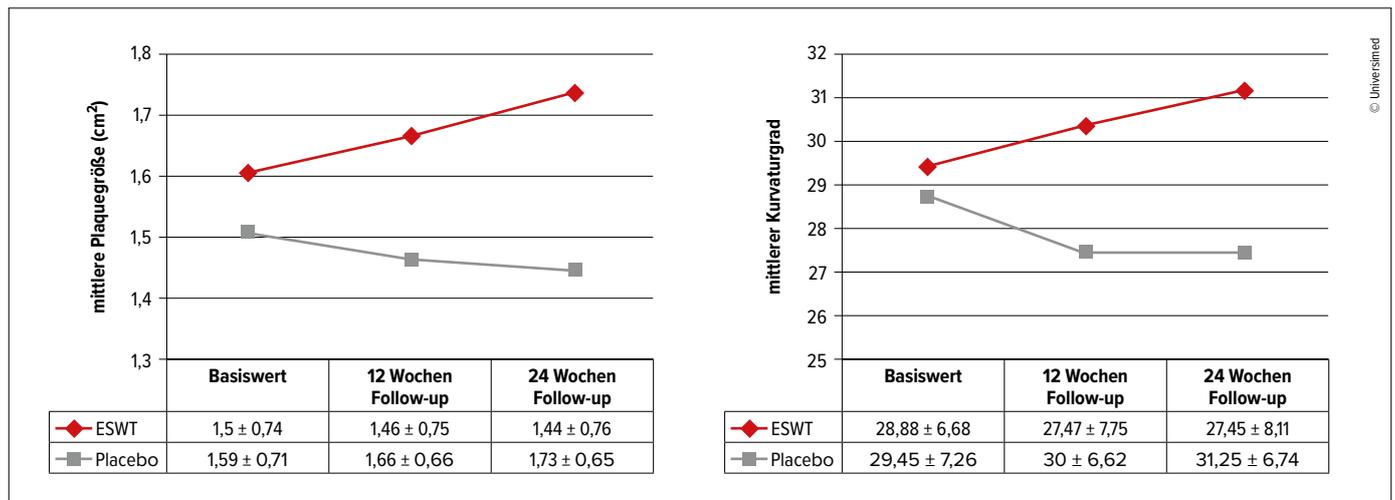


Abb. 2: ESWT zur Therapie der Peyronie-Krankheit: potenzielle protektive Effekte einer ESWT hinsichtlich Krankheitsprogression. a) Plaquegröße b) Krümmungsgrad (nach Palmierei A et al.)¹¹

Die Patienten, die mit dem Wunsch nach Penisvergrößerung beim Arzt vorstellig werden, benötigen zumeist keine Chirurgie, sondern Beratung, Psychotherapie und in schweren Fällen sogar psychiatrische Medikation, so Reisman. Bei einer Minderheit der Patienten liegen tatsächlich ein Mikropenis oder eine organische Erkrankung wie Zustand nach radikaler Prostatektomie oder eine Induratio penis plastica (Peyronie-Krankheit) vor.

PDE-5-Inhibitoren und ESWT bei Peyronie-Krankheit

Den innovativen Therapiestrategien bei der Peyronie-Krankheit war eine weitere Session des Kongresses gewidmet. Die Induratio penis plastica (IPP) ist eine fibrotische Verhärtung der Tunica albuginea unbekannter Genese, die häufig zur Ausbildung einer Deviation führt. In den Plaques ist die Expression von TGF- β erhöht, es kommt zu einer Reduktion von L-Arginin und cGMP. Nach Schätzungen sind bis zu 9% der Männer irgendwann im Leben davon betroffen. Spontanremissionen sind möglich, aber selten.

Für die meisten Betroffenen führt die unbehandelte Erkrankung zu einer anhaltenden Deformation des Penis mit schweren psychosozialen Folgeschäden. „Wait and see“ sei daher keine sinnvolle Option im Umgang mit dieser Erkrankung, so Prof. Dr. Hartmut Porst vom European Institute for Sexual Health in Hamburg, der von guten Erfahrungen mit der Therapie der IPP mit PDE-5-Inhibitoren berichtet. Die Rationale liegt in einer Erhöhung der Spiegel von NO

und cGMP/cAMP, die der Fibrosierung entgegenwirken sollen. Das scheint in der Therapie auch tatsächlich zu funktionieren.

Porst und seine Gruppe begannen bereits vor mehr als zehn Jahren, IPP-Patienten mit täglich 5 mg Tadalafil zu behandeln. Für Tadalafil konnten im Tiermodell auch antiinflammatorische Effekte gezeigt werden, was auch eine Wirkung in der inflammatorischen Phase der IPP nahelegt. Bislang liegen Erfahrungen mit mehr als 3000 Patienten vor, bei denen es in der überwiegenden Zahl der Fälle zu einem raschen Ende der Progression kommt. Die Therapie sollte lebenslang oder zumindest bis zum Ende der sexuellen Aktivität erfolgen, da es aufgrund des genetischen Hintergrundes der Erkrankung nach dem Absetzen meist rasch zu erneuter Plaquebildung kommt. In der Praxis empfiehlt sich, so Porst, ein multimodales Management der Erkrankung, in dem unter anderem auch die extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT) eine Rolle spielt. Diese Methode wurde, worauf eine große Zahl kleiner Studien schließen lässt, zwar durchaus häufig eingesetzt, es fehlen jedoch hochqualitative Daten. Angesichts dieses Evidenzmangels gelangte ein Review vor knapp 20 Jahren zu dem Ergebnis, dass die Methode zwar vermutlich Schmerzen und sexuelle Funktion verbessern, aber dennoch aufgrund der Datenlage nicht als evidenzbasierte Therapie empfohlen werden könne.¹⁰

Um diese Evidenzlücke zu schließen, wurde an der Universität Neapel eine exakte Kopie eines ESWT-Gerätes zur Verabreichung von Sham-Therapien gebaut, wie Prof. Dr. Ferdinando Fusco von der Univer-

sità degli Studi „Federico II“ di Napoli berichtet. Tatsächlich konnten in der Folge in einem kontrollierten Setting Verbesserungen von Schmerz, sexueller Funktion und Lebensqualität nachgewiesen werden (Abb. 2a). Hinsichtlich Plaquegröße und Krümmung des Penis konnte eine Stabilisierung, aber keine Verbesserung erzielt werden (Abb. 2b).¹¹ Dies entspricht den zuvor gemachten Beobachtungen und wurde mittlerweile in die aktuellen Leitlinien übernommen. Fusco sieht die Zukunft der ESWT vor allem im Rahmen von Kombinationstherapien – etwa mit PDE-5-Inhibitoren oder Devices. Wobei die ideale Energie für die in dieser Indikation eingesetzten Stoßwellen noch genauer zu definieren ist, um die Methode besser zu etablieren. ■

Bericht: **Reno Barth**

■06

Quelle:

Kongress der European Society for Sexual Medicine (ESSM), virtuell von 17. bis 19. Februar 2022, Sitzungen „RT-05 - Testosterone treatment update“, „RT-09 - Penile augmentation: strategies & indication/new“ und „RT-11 - Evolving therapies for Peyronie's Disease“.

Literatur:

1 Male Hypogonadism: <https://uroweb.org/guideline/male-hypogonadism/> **2** Bhasin S et al.: Am J Physiol Endocrinol Metab 2001; 281(6): E1172-81 **3** Lenfant L et al.: Urol Oncol 2020; 38(8): 661-70 **4** Corona G et al.: J Sex Med 2014; 11(7): 1823-34 **5** Eendebak RJAH et al.: Clin Endocrinol (Oxf) 2018; 88(3): 479-90 **6** Varanoske AN et al.: J Endocr Soc 2020; 3(4/9): bvaa090 **7** Wittert G et al.: Lancet Diabetes Endocrinol. 2021; 9(1): 32-45 **8** Sanches BC et al.: Int J Impot Res 2018; 30(4): 158-62 **9** Prause N et al.: PLoS One 2015; 2(10/9): e0133079 **10** Hauck EW et al.: J Urol 2004; 171(2 Pt 1): 740-5 **11** Palmierei A et al.: Eur Urol 2009; 56(2): 363-9

Low-intensity extracorporeal shock wave therapy – Li-ESWT

Gute Wirksamkeit der Stoßwellentherapie bei erektiler Dysfunktion

Die Stoßwellentherapie (Li-ESWT) findet sich mittlerweile als ein etabliertes Verfahren in den EAU-Guidelines zur Therapie der erektilen Dysfunktion (ED). Zwei im Rahmen des ESSM 2022 vorgestellte Studien liefern neue und wichtige Evidenz.

Eine der beiden Arbeiten ist die erste doppelblinde, randomisierte und Sham-kontrollierte Studie, die die Stoßwellentherapie in einem Kollektiv von Patienten mit moderater vaskulogener ED, die zuvor gut oder partiell auf PDE-5-Inhibitoren angesprochen hatten, untersuchte. Die 70 Patienten erhielten randomisiert insgesamt zwölf Sitzungen Stoßwellentherapie oder eine Sham-Behandlung. Die Evaluation erfolgte einen bzw. drei Monate nach dem Ende der Behandlung. Endpunkte waren der Anteil der Patienten, der im International Index of Erectile Function (IIEF-EF) minimale klinisch bedeutsame Differenz (MCID) erreichte, die Wirkung der Therapie auf den IIEF-EF und das „sexual encounter profile“ (SEP) sowie die Sicherheit.

Die Effekte waren beeindruckend. Während drei Monate nach Stoßwellentherapie 79% der Patienten MCID erreicht hatten, war das in der Sham-Gruppe bei keinem Patienten der Fall. Die mittlere IIEF-EF-Differenz zwischen den Gruppen betrug 4,4

Punkte (95% CI: 3,4–5,4; $p < 0,001$). Auch in der Auswertung nach einem Monat war die Stoßwellentherapie signifikant überlegen, wobei die Differenz zwischen den Gruppen von Monat eins zu Monat drei zunahm.¹

Die zweite Studie untersuchte die Wirksamkeit der Stoßwellentherapie in einem Kollektiv von Patienten mit erektiler Dysfunktion unterschiedlicher Genese, die auf die Therapie mit PDE-5-Inhibitoren nicht angesprochen hatten. Die 72 Patienten wurden nach einem Standard-Protokoll in vier Sitzungen im Abstand von jeweils einer Woche behandelt. Die Ergebnisse wurden nach einem und nach drei Monaten evaluiert. Es handelte sich um eine sehr heterogene Patientenpopulation mit moderater (41,7%) und schwerer ED (58,3%). Die ED war bei mehr als der Hälfte arteriogen (63,9%), bei knapp einem Drittel lag eine venookklusive Dysfunktion (VOD) vor, einige Patienten litten unter neurogener ED.

Die Wirksamkeit der Stoßwellentherapie wurde mit 63,9% angegeben, wobei

jeder fünfte Patient mit moderater ED in der Folge keine weitere Therapie benötigte. Bei knapp der Hälfte der Patienten (44,4%) nahm das Ansprechen auf PDE-5-Inhibitoren so weit zu, dass sie damit ihre ED erfolgreich managen konnten. Erwartungsgemäß war das Ansprechen bei arteriogener ED am besten. Die Autoren betonten die hervorragende Verträglichkeit und berichteten keine Nebenwirkungen.² ■

Bericht: **Reno Barth**
■06

Quelle:

Kongress der European Society for Sexual Medicine (ESSM), 17.–19. Februar 2022, virtuell

Literatur:

1 Mykoniatis I et al.: The effect of low-intensity shockwave therapy on moderate erectile dysfunction: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. ESSM 2022, Poster #127
2 Ovchinnikov RS et al.: Linear low-intensity extracorporeal shock wave therapy for erectile dysfunction in non-responders for inhibitors of phosphodiesterase-5. ESSM 2022, Poster #284



SCHUHFRIED
MEDIZINTECHNIK



PiezoWave² Fokussierte Stoßwelle

- „First-Line“ - Therapie bei erektiler Dysfunktion - Erfolgsrate bis zu 84%
- Weitere Einsatzgebiete: Chronische Prostatitis, IPP, Beckenbodensyndrom
- Rasch amortisiert

DIE STOSSWELLE
DIE BEGEISTERT



Neu: Infomappe chronischer Beckenschmerz mit multimodalem Behandlungskonzept



Central European Urology Meeting

1.–2. April 2022

Testosteronsubstitution bei bestimmten Indikationen möglich

Testosteron und Prostatakarzinom – ein Dogma wackelt

Studiendaten legen nahe, dass Testosteron nicht immer der Treiber hinter dem Wachstum eines Prostatakarzinoms sein muss und dass bei hypogonadalen Männern mit Prostatakarzinom eine Testosteronsubstitution nicht immer kontraindiziert ist. Testosteron erhöht jedoch die Resistenz des Tumors gegenüber Strahlentherapie.

Im Jahr 1945 stellten Huggins und Hodges auf Basis geringer empirischer Evidenz das Dogma der Testosteronabhängigkeit des Prostatakarzinoms (PCa) auf. Daraus folgte die Kastration und später medikamentöse Androgendeprivation als Therapie des metastasierten PCa. Damit galt eine Testosteronsubstitution bei hypogonadalen Männern mit einem PCa in der Anamnese als streng kontraindiziert. Doch dieses Dogma müsse im Lichte aktueller Evidenz angepasst werden, so Prof. Dr. Szolt Kopa von der Budapester Semmelweis-Universität im Rahmen seines Vortrags beim Central European Urology Meeting 2022. Man habe zwar gelernt, dass PCa-Zellen tatsächlich extrem

sensitiv auf Testosteron reagieren, dass dies jedoch in erster Linie bei extrem niedrigen Testosteronkonzentrationen relevante Unterschiede ausmache, während höhere Testosteronkonzentrationen keine zusätzliche Stimulation mehr bewirken.

Review bringt neue Erkenntnisse

Vor einigen Jahren gelangte ein Literaturreview zu dem Ergebnis, dass die Mortalität wegen PCa stark gesunken und damit die Zahl der PCa-Langzeitüberlebenden entsprechend gestiegen ist. Damit gibt es immer mehr hypogonadale Männer, die ohne die Historie ihres PCa Kandidaten für

eine Testosteronsubstitution wären. Die Autoren kamen auch zu dem Schluss, dass eine Testosteronsubstitution bei hypogonadalen Männern nach einem Niedrigrisiko-PCa sicher und nicht grundsätzlich kontraindiziert ist, die Symptome des Hypogonadismus reduziert und die Lebensqualität verbessert.¹

Die infrage kommende Population ist groß. Denn der Testosteronspiegel bleibt zwar bei der Mehrheit der gesunden Männer bis ins hohe Alter im physiologischen Bereich, doch fast ein Drittel der Männer wird irgendwann zwischen 40 und 80 hypogonadal, mit deutlichen ungünstigen Folgen für Gesundheit und Lebensqualität. Folgen sind insbesondere eine erhöhte Inzidenz von me-

KEYPOINTS

- *Die Testosteronsubstitution bei hypogonadalen Männern mit lokalisiertem PCa mit niedrigem Rezidivrisiko ohne Zeichen von Aktivität ist nicht grundsätzlich kontraindiziert, reduziert die Symptome des Hypogonadismus und verbessert die Lebensqualität.*
- *Aktive Erkrankung, lokalisiertes Hochrisikokarzinom, positive Operationsränder, positive Lymphknoten sowie Metastasen stellen nach wie vor Kontraindikationen für eine Testosteronsubstitution dar.*
- *Unter dem Einfluss von Testosteron bilden PCa-Zellen DNA-Repair-Enzyme, die die Resistenz gegenüber Strahlung erhöhen.*

tabolischem Syndrom, Typ-2-Diabetes und kardiovaskulärer Erkrankung. Gleichzeitig steigt mit zunehmendem Alter auch das Risiko, an einem PCa zu erkranken. Epidemiologische Daten zeigen, dass ein niedriger Testosteronspiegel zwar mit einem insgesamt reduzierten Risiko assoziiert ist, ein PCa zu entwickeln, dass das niedrige Testosteron jedoch insbesondere aggressive Karzinome zu begünstigen scheint.

Niedriges Testosteron zum Zeitpunkt der Diagnose eines PCa ist assoziiert mit mehr extraprostatitischer Erkrankung und tumorpositiven Operationsrändern. Höhere Testosteronspiegel sind hingegen assoziiert mit Niedrigrisikokarzinomen mit niedrigerem PSA und geringerem Progressionsrisiko.

Testosterontherapie bei wem – und bei wem nicht?

Bei eugonadalen Männern führen höhere Testosteronspiegel nicht zu einem Anstieg des PSA.² Der Schlüssel zum Verständnis dieses scheinbaren Widerspruchs liegt in der Funktion der 5-Alpha-Reduktase (5AR), die Testosteron in seinen aktiven Metaboliten Dihydrotestosteron (DHT) umwandelt. Inhibition der 5AR führt zu einer selektiven Androgendeprivation, reduziertem PSA und einer Reduktion des Risikos, ein PCa zu entwickeln. DHT hat also einen größeren Einfluss auf das Risiko, ein PCa zu entwickeln,

als Testosteron, so Kopa. Gleichzeitig sehe man bei Patienten, die wegen Late-Onset-Hypogonadismus Testosteron erhalten, weder höhere PSA-Werte noch ein gehäuftes Auftreten von Prostatakarzinomen. Es gäbe also keinen Grund, warum Männer mit lokalisiertem PCa nicht von einer Testosteronsubstitution profitieren sollten, sofern sie diese wegen ihres Hypogonadismus benötigen. Unter Testosterongabe kommt es zwar zu einer Volumenzunahme der Prostata, diese sei jedoch physiologisch und selbstlimitierend.

Dementsprechend kann eine Off-Label-Testosteronbehandlung von Männern mit lokalisiertem PCa mit niedrigem Rezidivrisiko ohne Zeichen von Aktivität bei Hypogonadismus indiziert sein. Kandidaten sind entsprechend dem zuvor zitierten Review Patienten unter „active surveillance“, die die entsprechenden Kriterien erfüllen, sowie Patienten mit Low-Risk-Karzinomen, wobei niedriges Risiko, so Kopa, definiert ist durch einen Gleason Score unter 8, pT1-2 und ein präoperatives PSA unter 10 ng/dl. Nach einer radikalen Prostatektomie muss das PSA unter der Nachweisgrenze liegen. Die Testosteronsubstitution darf frühestens ein Jahr nach der OP begonnen werden. Im Falle einer Brachytherapie kann die Substitution begonnen werden, nachdem der PSA-Nadir erreicht wurde. Die Testosterontherapie ist individualisiert so zu gestalten, dass die erreichten Testosteronspiegel gerade hoch genug sind, um die Symptome des Hypogonadismus zu vermeiden, dabei aber immer so niedrig wie möglich sind.

Aktive Erkrankung, ein lokalisiertes Hochrisikokarzinom, positive Operationsränder, positive Lymphknoten sowie Metastasen stellen nach wie vor Kontraindikationen für eine Testosteronsubstitution dar.

Die aktuellen Leitlinien der verschiedenen Fachgesellschaften sind etwas vorsichtiger und erlauben in beinahe gleichlautenden Empfehlungen bei Patienten mit symptomatischem Hypogonadismus eine Testosteronsubstitution nach erfolgreicher Therapie eines lokalisierten Karzinoms, sofern keine klinischen oder biochemischen Anzeichen einer residuellen Erkrankung vorhanden sind.

Testosteron macht Tumor strahlenresistent

Sehr wohl gefragt sind niedrige Testosteronspiegel in einer ganz anderen Situation:

beim lokal rezidivierenden PCa im Rahmen einer Salvage-Radiotherapie nach radikaler Prostatektomie. Geert de Meerleer vom Universitätskrankenhaus Leuven weist in diesem Zusammenhang auf die Studie GETUG-AFU 16 hin, die bei Patienten, die sich wegen eines PCa-Rezidivs nach einer radikalen Prostatektomie einer Strahlentherapie unterzogen, die Wirkung einer zeitlich begrenzten Androgendeprivation mit Goserelin untersuchte. Die Hormontherapie wurde am ersten Tag der Bestrahlung begonnen und über drei Monate fortgesetzt. Nach fünf Jahren Beobachtungszeit war das Risiko biochemischer und/oder klinischer Rezidive in der ADT-Gruppe signifikant und deutlich reduziert.³ Die Nebenwirkungen entsprachen den Erfahrungen mit Androgendeprivation. Die Autoren stufen die vorübergehende ADT auf Basis dieser Daten als interessante Option ein.

Gegner der ADT weisen, so de Meerleer, darauf hin, dass in GETUG-AFU 16 kein Mortalitätsvorteil gezeigt werden konnte. Dies sei jedoch irrelevant, sagt de Meerleer, der sich damit vom „Mortalitätsdogma“ verabschiedet. Das Ziel der Therapie solle nicht nur ein längeres, sondern auch ein tumorfreies Leben sein. De Meerleer: „Patienten nach Strahlentherapie plus vorübergehender ADT haben bessere Chancen auf Heilung. Auch wenn das ihre Lebenserwartung nicht verlängert, weil sie vielleicht 20 Jahre später bei einem Autounfall sterben. Sie müssen sich nicht mehr um ihren Tumor kümmern.“ Mittlerweile sind auch die mechanistischen Hintergründe der Befunde aus GETUG-AFU 16 geklärt. Unter dem Einfluss von Testosteron bilden PCa-Zellen DNA-Repair-Enzyme, die die Resistenz gegenüber Strahlung erhöhen. Die Wirkung der ADT in diesem Kontext habe also nichts mit Mikrometastasierung oder dergleichen zu tun, sondern ausschließlich mit der Empfindlichkeit der Tumorzelle gegenüber Strahlung. ■

Bericht: **Reno Barth**
■0615

Quelle:

Central European Urology Meeting 2022 (CEM22), 1.–2. April 2022, Wien

Literatur:

1 Nguyen TM, Pastuszak AW: Sex Med Rev 2016; 4(4): 376-88 2 Bhasin S et al.: Am J Physiol Endocrinol Metab 2001; 281(6): E1172-81 3 Carrie C et al.: Lancet Oncol 2016; 17(6): 747-56

Präzisionschirurgie – auf dem Weg von der Forschung in die Praxis

„Die Grenzen des Tumors erkennbar machen“

Präzisionschirurgie soll unter anderem dafür sorgen, dass die Grenzen von Tumoren im Rahmen von Operationen in Echtzeit erkannt und daraus klinische Schlüsse gezogen werden können. Welche der beforschten Verfahren sind aber tatsächlich auf dem Weg in die Klinik? Dazu sprachen wir im Rahmen des Central European Urology Meetings 2022 mit Prof. Dr. med. Dr. h. c. Arnulf Stenzl, dem Ärztlichen Direktor der Klinik für Urologie am Universitätsklinikum Tübingen.

Herr Professor Stenzl, was versteht man in der Urologie unter Präzisionschirurgie?

A. Stenzl: Man versucht, bei chirurgischen Eingriffen immer genauer zu werden. Die Urologie hat einen konservativen und einen chirurgischen Aspekt, wobei die Chirurgie, etwa in der Tumorchirurgie, durchaus extensiv sein kann. Präzision bedeutet auf der einen Seite, dass man in der Tumorchirurgie versucht, den Tumor wirklich restlos zu entfernen und damit kurative Ziele zu erreichen. Man muss also möglichst präzise zwischen Tumor und gesundem Gewebe unterscheiden können. Andererseits geht es aber auch darum, möglichst wenig Schaden anzurichten, also möglichst genau zwischen Bindegewebe und beispielsweise Nerven zu differenzieren. Also im Gesunden operieren und dabei Lebensqualität erhalten.

Welche Möglichkeiten hat man derzeit, während einer Operation zu erkennen, ob man sich in gesundem Gewebe bewegt?

A. Stenzl: Das Einzige, was wir aktuell haben, ist der Schnellschnitt. Diesen kann man natürlich nicht jede Minute machen. Man bekommt also keine Information in Echtzeit, sondern entnimmt das Gewebe und erhält einen Befund in einer halben Stunde – wenn alles gut geht. Was wir aber brauchen, ist Real-Time-Information.

Und wie soll diese Situation verbessert werden?

A. Stenzl: Wir haben, gemeinsam mit der Technischen Universität Stuttgart, innerhalb der deutschen Forschungsgemeinschaft das einzige geförderte Graduiertenkolleg im Fachgebiet der Urologie. Das heißt, über viereinhalb Jahre sind alle Dissertationen auf ein bestimmtes Thema hin ausgerichtet – nämlich Gewebeformen bei minimal-invasiven onkologischen Operationen. Dabei arbeiten Urologie und Ingenieurwissenschaften eng zusammen. Die Vision dahinter ist, dass wir während der Operation und unabhängig von der Bildgebung die Präzision des entfernten Gewebes verbessern möchten.

Und wie soll das gelingen?

A. Stenzl: Es geht darum, über Eigenschaften des Gewebes in Echtzeit Information zu generieren. Das können mechanische, optische oder auch elektrische Eigenschaften sein. An mechanischen Eigenschaften eignet sich zum Beispiel die Elastizität. Diese Informationen müssen dreidimensional verortet werden, damit man sie in der Klinik nutzen kann.

Das heißt, man will die Grenzen des Tumors sichtbar machen?

A. Stenzl: Erkennbar machen. Dazu müssen die Grenzen nicht unbedingt sichtbar sein. Die Raman-Spektroskopie



© Universitätsklinikum Tübingen

Unser Gesprächspartner:

Prof. Dr. med. Dr. h. c. **Arnulf Stenzl**

Ärztlicher Direktor der Klinik für Urologie
am Universitätsklinikum Tübingen

E-Mail: Arnulf.Stenzl@med.uni-tuebingen.de

zum Beispiel macht nichts sichtbar, aber sie liefert eine Kurve, aus der man Schlüsse ziehen kann – und zwar noch im OP. Optische Informationen erhält man mit optischen Methoden, wie der optischen Kohärenztomografie oder der Infrarotspektroskopie. Dabei geht es insgesamt um optische Information und nicht nur um Informationen über die Oberfläche, sondern auch um Informationen über tiefer liegende Schichten. Die Elastografie ist heute schon so weit, dass die mechanischen Eigenschaften einzelner Zellen bestimmt werden können, indem man diese Zellen durch immer kleiner werdende Pipetten schiebt und dabei den Druck misst, den man benötigt, um die Zelle durch das enge Rohr zu zwängen.

Wird diese Information im Patienten gewonnen oder an entnommenen Proben?

A. Stenzl: Sowohl als auch. Die Information im Patienten zu generieren, wäre natürlich wünschenswert, aber das ist schwierig. Die Zell-Elastografie wird an der entnommenen Probe durchgeführt. Es gibt aber auch elastografische Messungen in situ. Dabei geht man mit

einem Sensor in das Gewebe, übt dort mit einem Wasserstrahl einen definierten Druck aus und misst die Reaktion des Gewebes bzw. wie tief der Druck in das Gewebe geht. Um die Daten interpretieren zu können, muss man natürlich die dreidimensionale Lage des Sensors genau kennen. Bei allen diesen Methoden muss man allerdings dazusagen, dass es noch dauern wird, bis man genug Daten hat, und es wird Zeit brauchen, bis diese Daten auch validiert sind, um damit in die Klinik gehen zu können. Bei aller Freude an der Innovation muss man auch bei den Erwartungen realistisch und bescheiden bleiben. Das ist kein Sprint, sondern ein Marathon.

Wie nahe ist man mit diesen Verfahren an der Klinik?

A. Stenzl: Das ist ganz unterschiedlich. Die Raman-Spektroskopie wurde schon im Jahr 1929 mit dem Nobelpreis belohnt und es gibt immer noch viele technische Probleme zu lösen. Bei dieser Methode werden Materialien mit einem Laser bestrahlt und aus dem Spektrum des an der Probe gestreuten Lichtes Schlüsse auf die Eigenschaften des Materials gezogen. Dazu waren noch bis vor relativ kurzer Zeit riesige Geräte erforderlich. Mittlerweile passen diese Geräte schon in den OP und die Informationen, die man über Zellen bekommen kann, sind sehr aussagekräftig. Bis zu einem klinischen Einsatz ist allerdings noch viel Arbeit zu leisten. In der optischen Kohärenztomografie und der Infrarotspektroskopie sind wir deutlich weiter. In der optischen Kohärenztomografie arbeiten wir bereits mit einem Gerät, das im Rahmen eines EU-Projekts zur Zulassung gebracht werden soll.

Und was sehen Sie mit diesem Gerät?

A. Stenzl: Histologische Strukturen in der Tiefe. In der Praxis sieht man viele Graustufen, die man auch zu deuten lernen muss.

Arbeiten Sie damit auch schon klinisch?

A. Stenzl: Nein, klinisch noch nicht.

Das heißt, die wesentliche Indikation für die Präzisionschirurgie wird die Tumorchirurgie sein ...

A. Stenzl: Ja, aber es wird nicht nur die Tumorchirurgie sein. Man kann zum Beispiel die Farbe des Funkenschlags bei der Koagulation nutzen, um Rückschlüsse auf das Gewebe zu ziehen. Das kann auch bei nicht onkologischen Operationen von Bedeutung sein. Wichtig dabei ist, dass man das Gewebe um die Nerven erkennt. Denn wenn man den Nerv schon beschädigt hat, ist es zu spät. Ideal wäre es, einen Sensor zu haben, der dem Operateur während der Operation mitteilt, wo man nicht hineinschneiden sollte.

Welche Eigenschaften des Gewebes sind denn für die unterschiedliche Färbung des Funkens verantwortlich?

A. Stenzl: Der Widerstand, der vom Flüssigkeitsgehalt und damit vom Zellgehalt abhängig ist, und indirekt die Elastizität. Um diese Methoden einsetzen zu können, benötigt man natürlich zunächst eine Datenbank. Dazu braucht es die Zusammenarbeit mit Pathologen und Informatikern. Anhand dieser Datenbank kann man dann Gewebeeigenschaften mit Messergebnissen korrelieren. Daran arbeiten wir gemeinsam mit einer Tübinger Firma.

Wird so viel Technik dann nicht irgendwann unüberblickbar?

A. Stenzl: Diese Entwicklung führt natürlich dazu, dass man während eines Eingriffs häufig die Instrumente wechseln muss, was die Komplexität erhöht. Daher ist eine weitere Entwicklung die Zusammenlegung mehrerer Funktionen in einem Instrument. Also zum Beispiel Scheren, die auch koagulieren können. Diese gibt es bereits. Oder ganz einfach: der Sauger, der zugleich beleuchten kann. Solche Geräte erleichtern die praktische Arbeit ungemein.

Alle diese Methoden liefern doch zum Teil recht abstrakte Daten. Müssen Sie sich direkt an diesen Daten orientieren, oder gibt es bereits Software, die daraus dreidimensionale Simulationen macht?

A. Stenzl: So weit sind wir noch nicht. Man sieht sich aber auch ein CT in der Regel zweidimensional an. Es gibt 3D-Simulationen, aber das sind Spielereien, die in der Klinik eine sehr untergeordnete Rolle spielen. Aus den zweidimensionalen Bildern entsteht dann das dreidimensionale Bild im Kopf des Operateurs. Das erfordert natürlich Erfahrung und Training.

Vielen Dank für das Gespräch und die spannenden Einblicke!

Das Interview führte

Reno Barth

■ 0615

Quelle:

Central European Urology Meeting 2022 (CEM22), 1.–2. April 2022, Wien

Seltene Tumoren in der Uroonkologie

Tumoren der Nebenniere von harmlos bis extrem bösartig

An der Nebenniere kann sich eine Vielzahl sehr unterschiedlicher Tumoren entwickeln. Meist werden sie zufällig mittels Bildgebung entdeckt und werden dann Inzidentalome genannt. Sehr oft handelt es sich dabei um harmlose Adenome – jedoch nicht immer, weshalb eine strukturierte Abklärung erforderlich ist. Entscheidend ist es, suspektere Läsionen zu erkennen und dann adäquat chirurgisch zu entfernen.

Inzidentalome sind Tumoren der Nebenniere, die durch bildgebende Untersuchungen zufällig entdeckt werden. In rund 80% der Fälle sind sie endokrin inaktiv. Dennoch sind sie nicht zwingend insignifikant. Die Wahrscheinlichkeit der Malignität hängt von der Größe ab. Tumoren mit einer Größe von mehr als 6 cm sind zu 25% bösartig, kleine Läsionen von weniger als 1 cm hingegen nur zu rund 2%. Die Prävalenz dieser Tumoren nimmt mit dem Alter stark zu und dürfte bei den über 80-Jährigen jenseits von 10% liegen. Hat man es mit einem endokrin inaktiven Adenom zu tun, sind keine weiteren Kontrollen erforderlich. Doch es gibt auch hochmaligne Tumoren der Nebenniere, bei denen eine sofortige chirurgische Therapie indiziert ist. Damit ist sorgfältige Diagnostik immer geboten.

Dabei steht neben der endokrinen Abklärung die Bildgebung an erster Stelle. In der vor wenigen Jahren publizierten ersten europäischen Leitlinie zum Management von Nebennierentumoren wurde das diagnostische Prozedere in Form eines Algorithmus definiert.¹

Läsionen von weniger als 4 cm Größe, die in der nativen Computertomografie (CT) mit weniger als zehn Hounsfield-Einheiten auffallen, sind mit Sicherheit Adenome und wenn endokrin inaktiv harmlos. Die rezenten Leitlinien für Inzidentalome fordern eine Abklärung und Entscheidung bei der Erstvorstellung (www.ensat.org).² Liegt die Sache nicht so einfach, ist eine aufwendigere bildgebende Diagnostik mit Kontrast-CT (Abb. 1 und 2), Magnetresonanztomografie (MRT) oder funktioneller Bildgebung (je



© Medizin Wien/F. Matern

Unser Gesprächspartner:
Univ.-Prof. Dr. **Mesut Remzi**, F.E.B.U.
Universitätsklinik für Urologie
Medizinische Universität Wien,
Vorsitzender des Arbeitskreis für Laparoskopie
und roboterassistierte Chirurgie der ÖGU
E-Mail: mesut.remzi@meduniwien.ac.at

nach Konstellation FDG-PET, DOPA-PET, oder Somatostatin-Analoga wie DOTO-NOC, DOTATATE, DOTATOC) angezeigt. Bei suspekten Befunden soll dann operiert werden. Bei nicht eindeutigen Befunden und nicht sofort operationswürdigen Läsionen kann dann entweder sofort operiert oder der 5Tumor in einem Abstand von 6–12 Monaten abermals kontrolliert werden. Wächst der Tumor, kann das ein weiterer Hinweis für die Notwendigkeit einer chirurgischen Entfernung sein. Die Biopsie spielt eine untergeordnete Rolle und

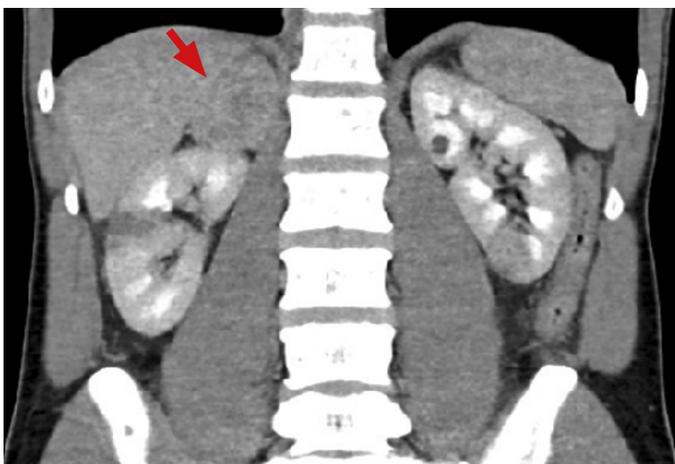


Abb. 1: Koronare Ansicht einer venösen Phase einer Abdomen-CT mit Nachweis eines Phäochromozytoms rechts (Pfeil). Nebenbefundlich Niereninfarkt mittleres Drittel rechts



Abb. 2: Axiale Ansicht einer CT eines ausgedehnten, teils nekrotischen Nebennierenkarzinoms mit Infiltration der V. cava inferior und V. renalis links (Pfeil)

kommt allenfalls dann zum Einsatz, wenn beispielsweise die Frage zu klären ist, ob es sich beim Nebennierentumor um die Metastase eines anderen Malignoms handelt. Vor einer Biopsie muss jedenfalls ein Phäochromozytom (Abb. 1) ausgeschlossen werden, da das Anstechen dieses hormonproduzierenden Tumors zu einer lebensbedrohlichen Blutdruckkrise führen kann. Die Phäochromozytome stellen im Gegensatz zu den Adenomen immer eine Indikation zur Operation dar, da sie nicht nur Metanephrene produzieren, sondern auch potenziell bösartig sein können.

Grundsätzlich sind alle Tumoren der Nebenniere, die nicht eindeutig als Adenome identifiziert werden, suspekt und bedürfen der weiteren Abklärung bzw. chirurgischen Therapie. Diese erfolgt zumeist an spezialisierten Zentren wie zum Beispiel an der Wiener Universitätsklinik für Urologie.

Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Mesut Remzi, geschäftsführender Oberarzt der Wiener Universitätsklinik, gewährt im folgenden Interview Einblick in die Vorgangsweise.

Welche Bedeutung haben Tumoren der Nebennieren im Alltag einer urologischen Klinik?

M. Remzi: Das ist schwierig zu beantworten, weil manche Zentren das gar nicht angreifen, andere sporadisch an der Nebenniere operieren und sich wieder andere als Referenzzentren für diese Erkrankungen und ihre Therapie positionieren. Wie oft man diese Tumoren sieht, hängt also von der Expertise ab, die man auf diesem Gebiet hat. Diese Expertise ist bei allen Tumoren der Nebenniere wichtig, denn man muss auch die zufällig entdeckten Inzidentalome korrekt und den Leitlinien entsprechend abklären. Diese Abklärungen erfolgen meist bei Endokrinologen. Nach korrekter Erstdiagnostik kann man dem Patienten entweder sagen, dass die Sache erledigt ist und er sich keine Sorgen zu machen braucht, oder man muss eben gezielt weiter abklären bzw. operieren. Außerdem hat man es oft mit seltenen Tumoren zu tun, die zu den „rare diseases“ gezählt werden. Sie können gutartig oder bösartig sein. Potenziell bösartig sind die Phäochromozytome und die Paragangliome, wobei Letztere sehr oft im Retroperitoneum lokalisiert sind. Somit haben wir

Urologen eine selektionierte Wahrnehmung, die schwankt: von diese Erkrankung existiert nicht, bis zu allen Aspekten dieser Erkrankung.

Welche Patienten kommen zu Ihnen und mit welchen Tumoren sind Sie konfrontiert?

M. Remzi: Das sind zum einen Patienten mit zufällig entdeckten Tumoren, bei denen eine chirurgische Resektion und Abklärung auf Malignität indiziert ist, sowie Patienten mit bekannten hormonproduzierenden Tumoren, die entfernt werden müssen. Zumeist werden die in der Bildgebung schon als suspekt eingestuften Tumoren zur weiteren Abklärung geschickt. Wichtig zu wissen ist, dass es das adrenokortikale Karzinom gibt, ein sehr bösartiger Tumor, der radikal operiert werden muss, was die Entfernung der Niere und Teilresektionen von Leber, Darm und Pankreas beinhalten kann. Gelingt es nicht, einen tumorfreien Resektionsrand zu erreichen, ist die Prognose extrem schlecht, dann war die Operation meist vergebens. Alles in allem haben wir es also mit einer Vielzahl sehr unterschiedlicher Tumoren zu tun.

Wie gehen Sie also in der Praxis vor, wenn Ihnen ein Patient mit einem Tumor zugewiesen wird?

M. Remzi: Wenn uns ein Patient zugewiesen wird, dann kann man schon einmal davon ausgehen, dass sein Tumor Eigenschaften aufweist, die eine chirurgische Therapie nahelegen. Wir stellen dann zunächst fest, ob es sich um ein Phäochromozytom handelt – sofern dies nicht bereits von der Endokrinologie abgeklärt wurde. Dies erfolgt durch Hormonnachweis aus dem 24-Stunden-Harn oder aus dem Plasma, wobei es wichtig ist, die Metanephrene zu bestimmen und nicht das Noradrenalin oder Adrenalin. Sind die Metanephrene erhöht und passt es zur Bildgebung, dann handelt es sich um ein Phäochromozytom und es wird operiert (Abb. 1). Dabei entscheidet die Größe des Tumors, ob eine laparoskopische Vorgehensweise gewählt wird oder eine offene. Neben diesen Tumoren muss auch immer an ein adrenokortikales Karzinom gedacht werden und, wie oben schon erwähnt, die Operation exakt geplant werden. Es muss eine komplette Entfernung gelingen.

Und ob es histologisch bösartig war, stellt dann der Pathologe fest ...

M. Remzi: Dass ein Phäochromozytom maligne ist, lässt sich definitiv nur erkennen, wenn es bereits Metastasen gesetzt hat. Da die Tumoren aber in jedem Fall entfernt werden müssen, werden sie im Anschluss vom Pathologen aufgearbeitet. Dabei ist es allerdings nicht möglich, die Malignität definitiv zu diagnostizieren oder auszuschließen. Vielmehr wird anhand von Scores auf Basis von morphologischen, histologischen und genetischen Markern das Risiko ermittelt und anhand dieser Risikobewertung dann die Nachsorge festgelegt. Daher spielt die Erfahrung des Pathologen eine außerordentliche Rolle. Bei uns z. B. gibt es einen dezidierten Pathologen, der alle diese Tumoren beurteilt und einstuft.

Wie erfolgt diese Nachsorge?

M. Remzi: Bei PPGL (Phäochromozytomen und Paragangliomen) mittels der Metanephrene im Harn oder Plasma als Tumormarker und mittels Bildgebung, wobei es sich um funktionelle Bildgebung mit PET handeln kann. Bei anderen Tumoren vor allem mittels funktioneller Bildgebung.

Warum ist es wichtig, dass die Diagnostik und die Therapie an einem spezialisierten Zentrum erfolgen?

M. Remzi: Tumoren der Nebenniere sind eine seltene Erkrankung, die einer hochspezialisierten Betreuung bedarf. Die korrekte Diagnostik führt oft zur korrekten Therapie. Die therapeutische Strategie ist entscheidend und sollte beim ersten Mal schon richtig gemacht werden. Läuft man einmal hinterher, wird es oft schwierig für alle. Es handelt sich so gut wie immer auch um eine interdisziplinäre Aufgabe, die die Zusammenarbeit mehrerer Fachrichtungen erforderlich macht. ■

Das Interview führte

Reno Barth

■0615

Quelle:

Central European Urology Meeting 2022 (CEM22), 1.–2. April 2022, Wien

Literatur:

1 Fassnacht M et al.: Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol 2016; 175(2): G1-G34 2 www.ensat.org

FORTBILDUNGSTAGUNG
der Österreichischen Gesellschaft für

UROLOGIE UND ANDROLOGIE

mit Jahreshauptversammlung der ÖGU

Save the Date

**03.–05.11.
2022**

NEUE LOCATION!

Design Center Linz

© Design Center Linz

Veranstalter:

Fortbildungskommission der
Österreichischen Gesellschaft für
Urologie und Andrologie

Wissenschaftliches Programm:

Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Harun Fajkovic, FEBU
Universitätsklinik für Urologie
Medizinische Universität Wien

Gesamtorganisation:

convention.group | by ghost.company
T: +43 1 869 21 23 55 | F: +43 1 869 21 23 18
office@conventiongroup.at
www.conventiongroup.at

Neue Techniken zur Therapie der Urolithiasis

Einweg-Ureteroskope und innovative Laser zur Therapie der Urolithiasis

Endoskope zur einmaligen Verwendung helfen, Sepsis-Komplikationen zu vermeiden. Dem stehen hohe Kosten und eine Zunahme des Krankenhausmülls gegenüber. Kleiner und anwenderfreundlicher werden die Laser für die Lithotripsie, wobei die neueren Geräte auch einige klinische Vorteile haben dürften.

Mehr- oder Einweg-Ureteroskope – was nun?

Das Ureteroskop ist für den Urologen so wichtig wie das Stethoskop für den Internisten“, sagt Dr. Ivan Perečinský, Prešov, Slowakei, und weist auf die erheblich erweiterten Möglichkeiten flexibler Endoskope hin. Sie haben die endoskopische Behandlung der Urolithiasis zur Standardmethode gemacht. Darüber hinaus gewinnen minimal invasive Techniken in der Behandlung von Karzinomen des unteren Urogenitaltrakts an Bedeutung. Ureteroskope stehen sowohl zur mehrmaligen Verwendung als auch als Einweg-Modelle zur Verfügung.

Mehrweg-Ureteroskope

Wiederverwendbare flexible Ureteroskope haben eine Reihe von Vor- und Nachteilen. Als Vorteile nennt Perečinský unter anderem die gute Qualität der Optik und die hohe Flexibilität der optischen Fasern, die sich besonders in schwierigen anatomischen Verhältnissen bezahlt machen. Sie sind teuer und erfordern daher seitens der Klinik eine hohe initiale Investition. Dabei sind sie zwar wiederverwendbar, aber nicht unbegrenzt haltbar. Zwar ist an Zentren mit hoher Erfahrung von einer besseren Haltbarkeit der Endoskope auszugehen, doch ist immer wieder mit Ausfällen zu rechnen. Perečinský: „Wenn eines dieser Devices kaputt wird, ist das ein Problem, denn die Reparatur ist teuer und darüber hinaus zeitaufwendig. Das bedeutet, dass man unter Um-

ständen längere Zeit warten muss, bis man das Ureteroskop wieder zur Verfügung hat, was an vielen Abteilungen zu einem echten Problem werden kann. Dieser langwierige Zyklus erhöht auch den Zeitdruck“, so Perečinský.

Darüber hinaus besteht die Gefahr bakterieller Kontamination und daraus resultierend inflammatorischer und septischer Komplikationen. Das Problem besteht auch bei vorschriftsmäßiger Desinfektion und Sterilisation, da sich an Oberflächen ein Biofilm bilden kann, der Keimen das Überleben auch unter widrigen Umständen ermöglicht. Dies ist vor allem im Lumen von Endoskopen leicht möglich und konnte in Studien nachgewiesen werden. So erwies sich *Pseudomonas aeruginosa* im Biofilm als resistent gegen Persäure in unterschiedlichen Konzentrationen.¹ Auch Proteine wurden an Oberflächen von Endoskopen nach der Desinfektion gefunden und dürften proinflammatorische Effekte haben. Hinzu kommen potenzielle Fehler bei der Desinfektion und Sterilisation, die ebenfalls zur Kontamination von Endoskopen beitragen können. Diese Risiken dürfe man angesichts des hohen Anteils der Urosepsis an den Sepsisfällen in den Krankenhäusern nicht vernachlässigen.

Einweg-Ureteroskope

Als Alternative stehen Ureteroskope für den einmaligen Gebrauch zur Verfügung. Sie haben den Vorteil, dass Kontamination praktisch ausgeschlossen ist und der zeitaufwendige Kreislauf von

KEYPOINTS

- *Mehrweg-Ureteroskope: gute optische Qualität, hohe Flexibilität besonders in schwierigen anatomischen Verhältnissen, teuer, aufwendige Wartung, Risiko für Infektionen trotz Desinfektion*
- *Einweg-Uretherskope: leicht, vergleichbare klinische Performance, praktisch kein Infektionsrisiko, höhere Flussraten, kürzere Operationszeiten*
- *Ho:YAG-Laser: derzeit praktisch Standard, Probleme mit Schneesturm-Phänomen, Blutungen und Retropulsion, die durch Doppelpuls verbessert ist*
- *Thuliumfaser-Laser: bessere Stabilität der Fasern als bei Ho:YAG-Laser, besseres Dusting, reduziert Repulsion, klein, leicht, deutlich kürzere Arbeitszeit*

Verwendung, Desinfektion und Service entfällt. Lediglich die Lagerhaltung muss gegeben sein und funktionieren, so Perečinský.

Publizierte Evidenz nur für zwei Modelle

Eine Reihe solcher Einweg-Ureteroskope ist erhältlich. Allerdings betont Perečinský, dass aktuell nur für zwei Modelle publizierte Evidenz vorliegt.

Für das digitale Ureteroskop für den Einmalgebrauch LithoVue™ (Boston Scientific, USA, Abb. 1) zeigt ein 2020 publizierter Review auf Basis aller zu diesem Zeitpunkt publizierter Studien zur Entfernung von Nierensteinen eine mit wiederverwendbaren Ureteroskopen modernster Bauart vergleichbare klinische Perfor-



Abb. 1: Beispiel eines Einweg-Ureteroskop-Systems: LithoVue™

mance, wobei die Autoren allerdings betonen, dass direkte Vergleichsdaten rar sind.² Das LithoVue™ ist ein sehr leichtes Ureteroskop, so Perečinský, was die Gefahr von Ermüdung des Operateurs reduziert. Durch einen Adapter besteht die Option des Einsammelns (Basketing) von Nierensteinen auch für einen einzelnen Behandler.

Ebenfalls publizierte Studiendaten liegen für das Uscope (Zhuhai Pusen, China) vor, das sich in einer Single-Center-Studie hinsichtlich klinischer Outcomes und Komplikationen als vergleichbar mit dem LithoVue™ erwies.³ Das Uscope ist sehr klein, so Perečinský, was ein leichtes Vordringen in den Ureter bei nicht vorgestenteten Patienten erlaubt. Weiters eignet es sich aufgrund seines geringen Durchmessers für pädiatrische Anwendungen. In einer direkten Vergleichsstudie unterschieden sich sowohl LithoVue™ als auch Uscope in mehreren Parametern vom wiederverwendbaren Flex-Xc™ (Karl Storz). Dabei zeigten die Einweg-Endoskope höhere Flussraten, während das Mehrweg-Endoskop hinsichtlich der optischen Eigenschaften (Lichtintensität und subjektiver Eindruck) die beste Option war.⁴

Ein prinzipieller Vorteil für Einweg-Ureteroskope konnte für die Behandlung von Steinen des unteren Nierenpols gezeigt werden. Im Vergleich zu mehrfach verwendbaren Ureteroskopen konnten Verkürzungen sowohl der Operationszeiten als auch der Fluoroskopiezeiten erreicht werden. Die klinischen Ergebnisse waren dabei vergleichbar.⁵

An weiteren verfügbaren Modellen nennt Perečinský das flexible digitale Einweg-Ureterorenoskop AXIS™ (Dornier) und weist auf dessen hohe Flexibilität und gute optische Eigenschaften hin. AXIS™ kann mit den Holmium-Laser-Systemen von Dornier kombiniert werden und ist nur in relativ wenigen Ländern, darunter Österreich, verfügbar. Auch Karl Storz bietet Einweg-Versionen seiner Ureterorenoskope an, die mit den gleichen Chips und der gleichen Software arbeiten wie das mehrfach verwendbare und an vielen Zentren gerne eingesetzte Flex-Xc™. Die optischen Eigenschaften der Einweg- und Mehrwegmodelle sollen vergleichbar sein. Auch die Einweg-Ureteroskope sind kompatibel mit dem IMAGE-1S-Kamerasystem.

Fazit zu Mehr- und Einweg-Ureteroskopen

Alles in allem sieht Perečinský die Einweg-Ureteroskope in mehrfacher Hinsicht leicht im Vorteil, besonders in kleineren Zentren mit relativ geringen Fallzahlen. Ein erheblicher Nachteil liege jedoch in der zu erwartenden Vergrößerung des Krankenhaus-Müllbergs.

Trends in der Endourologie

Die bei den Ureteroskopen auffallende Miniaturisierung ist einer der aktuellen Trends bei den technischen Fortschritten in der Endourologie, so Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Christian Seitz von der Universitätsklinik für Urologie an der Medizini-

schen Universität Wien in seinem Vortrag zu dem Thema. Wie weit diese Entwicklung noch weitergehen könne und wo sie an ihre technischen Grenzen stoße, sei derzeit noch nicht absehbar. Die klinischen Vorteile liegen auf der Hand. Der Ureter wird nicht mehr dilatiert, Stenting kann sowohl vor als auch nach dem Eingriff entfallen. Dies reduziere potenziell die Komplikationsraten und erleichtere die Prozeduren.

Die Herausforderungen in der Laser-Lithotripsie

Die Holmium-Laser-Lithotripsie stelle, so Seitz, heute den Goldstandard in der Lithotripsie dar – schon alleine aus dem Grund, dass in den vergangenen Jahren die meisten Zentren solche Laser erworben haben. Doch es gibt neue Entwicklungen auf diesem Gebiet. Zum Holmium:Yttrium-Aluminum-Garnet-Laser (Ho:YAG) sind mittlerweile der Thulium:Yttrium-Aluminum-Garnet-Laser (Tm:YAG) und der Thulium-Fiber-Laser hinzugekommen. Ho:YAG und Tm:YAG erweisen sich, so Seitz, als ähnlich effektiv im Auslösen von Steinen („dusting capacity“). Allerdings zeigen einige Publikationen Nachteile für den Tm:YAG, dessen längere Pulsdauer mit geringerer Pulsenergie Retropulsion reduzieren, aber auch zu ungünstigeren Fragmentierungsraten führen soll.

Seitz weist auch auf generell ungelöste Probleme der Laser-Lithotripsie hin, die vor allem die Dauer der Prozeduren verlängern. Dazu gehört die endoskopische Sichtverschlechterung für den Operateur

durch das Schneesturm-Phänomen oder durch Blutungen. Hinzu kommt das Phänomen der Retropulsion: Wenn ein Stein durch einen gepulsten Laser aktiviert wird, verdampft um ihn herum Flüssigkeit und bildet eine Blase. Wenn diese Blase platzt, kann der Stein bewegt werden, was die Behandlung erschwert.

Aus diesen Problemstellungen ergibt sich ein erheblicher Bedarf an Forschung und Innovation, so Seitz. Eine dieser Innovationen ist die seit wenigen Jahren verfügbare MOSES™-Technologie (Lumenis) für den Ho:YAG-Laser, die auf einem verdoppelten Puls basiert. Der erste Puls bildet die Dampfblase, mit einem zweiten Puls wird die restliche Energie durch die Blase an den Stein abgegeben. Seitz zufolge werden etwa um 20% reduzierte Behandlungszeiten berichtet, 50% weniger Retropulsion und um 30% verbesserte Fragmentierung. Große klinische Studien fehlen allerdings.

Klein und leicht: der Thuliumfaser-Laser

Eine Reihe von Vorzügen dürfte auch der Thuliumfaser-Laser haben. So können mit dem Laser beispielsweise Pulsfrequenzen zwischen einem und 2400 Hz erreicht werden,⁶ was in der Praxis allerdings derzeit keine Anwendung findet, so Seitz. Die Maschine produziert einen sehr gleichförmigen Strahl, der die Verwendung kleinerer Fasern erlaubt. Auch die Pulsenergie ist flexibel und kann sehr niedrig eingestellt werden, womit besseres Dusting mit kleineren Partikeln erreicht werden kann. Die niedrigere Energie reduziert auch die Retropulsion. Das System erlaubt bis zu viermal, aber zumindest zweimal kürzere Ablationszeiten, so Seitz. Zudem ist das Gerät kleiner, leichter und hat eine deutlich geringere Leistungsaufnahme als andere Laser, weshalb es an jeder herkömmlichen Steckdose betrieben werden kann. Aktuelle Studien zeigen eine hohe Flexibilität der Fasern des Thuliumfaser-Lasers. Werden Fasern jedoch zu stark gebogen, besteht die Gefahr, dass sie nicht mehr richtig funktionieren, obwohl sie mechanisch nicht brechen. In einer direkten Vergleichsstudie mit dem Ho:YAG-Laser schnitt der Thuliumfaser-Laser hinsichtlich der Stabilität der Fasern deutlich besser ab,⁷ was ihn zu einer guten Option für Steine des unteren Nierenpols machen würde. Eine randomisierte Studie zeigt für den Thuliumfaser-Laser gegenüber einem Holmium-Laser eine Reihe von Vorteilen, wie kürzere Laserzeiten und weniger Retropulsion.⁸ ■

Bericht: **Reno Barth**

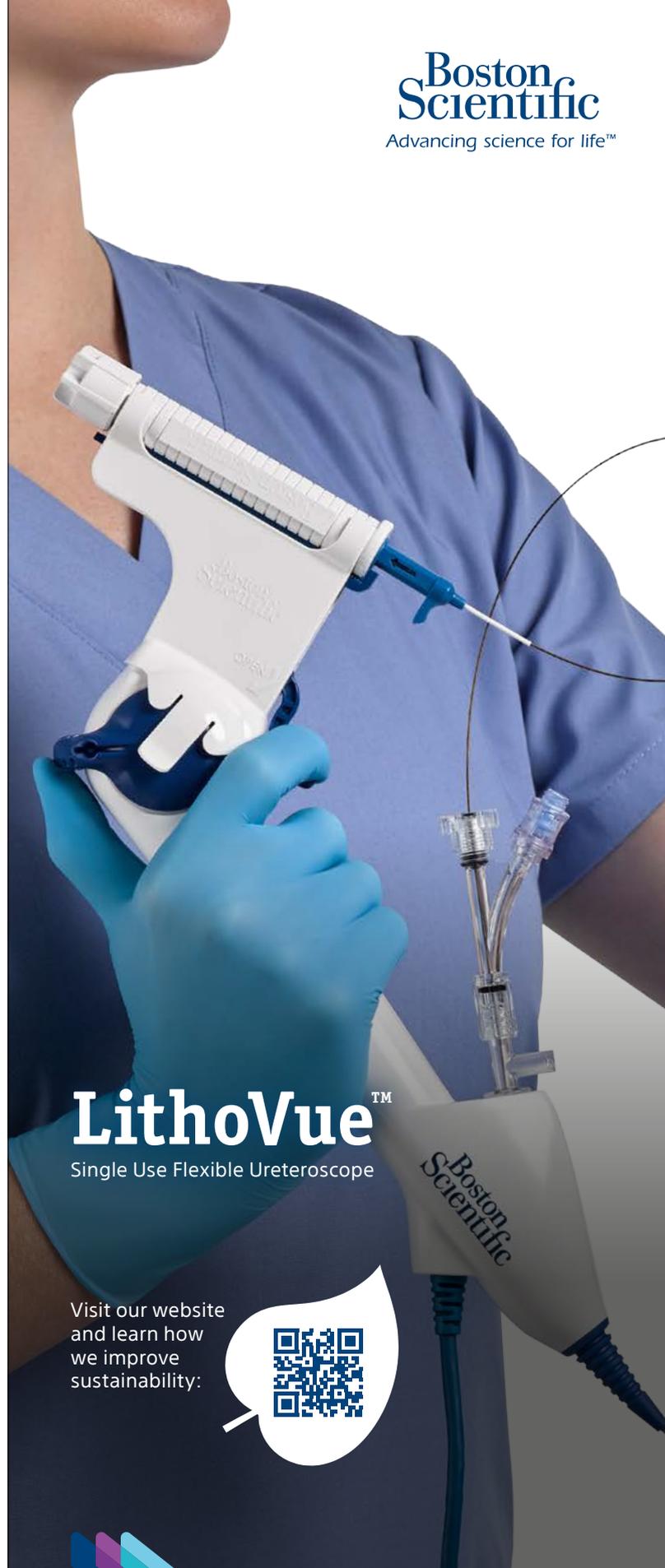
■06

Quelle:

Central European Urology Meeting 2022 (CEM22), 1.–2. April 2022, Wien

Literatur:

1 Akinbobola AB et al.: J Hosp Infect 2017; 97(2): 162-8 2 Paoli CJ et al.: Crit Care Med 2018; 46(12): 1889-97 3 Forbes CM et al.: Expert Rev Med Devices 2020; 17(12): 1257-64 4 Deininger S et al.: World J Urol 2018; 36(12): 2059-63 5 Salvadó JA et al.: Cent European J Urol 2019; 72(3): 280-4 6 Traxer O, Corrales M.: Urol Clin North Am 2022; 49(1): 1-10 7 Uzan A et al.: J Clin Med 2021; 10(13): 2960 8 Martov AG et al.: J Endourol 2021; 35(6): 795-800



LithoVue™
Single Use Flexible Ureteroscope

Visit our website
and learn how
we improve
sustainability:



All cited trademarks are the property of their respective owners. CAUTION: The law restricts these devices to sale by or on the order of a physician. Indications, contraindications, warnings and instructions for use can be found in the product labelling supplied with each device. Information for the use only in countries with applicable health authority product registrations. Materials not intended for use in France. Products shown for informational purposes only – not meant as a promotion or offer for sale – certain components are pending CE Mark, not available for sale in the European Economic Area (EEA).

URO-560905-AA © 2022 Boston Scientific Corporation or its affiliates. All rights reserved.

Hormonsensitives metastasiertes Prostatakarzinom (mHSPC)

Netzwerk-Metaanalysen zeigen hohen Stellenwert von Enzalutamid bei mHSPC

In mehreren Studien hat sich die Kombination von Androgendepressionstherapie (ADT) mit Chemotherapie oder einem Androgenrezeptor-Blocker beim hormonsensitiven metastasierten Prostatakarzinom (mHSPC) im Vergleich zu ADT alleine als überlegen im Hinblick auf das Gesamtüberleben erwiesen. Allerdings liegen keine direkten Vergleiche vor, die eine Einordnung der verschiedenen Studienergebnisse ermöglichen. Diese Evidenzlücke schließen nun zunehmend Netzwerk-Metaanalysen.

Die therapeutischen Optionen beim mHSPC haben sich in den letzten Jahren deutlich verändert. Lange Zeit war die ADT in dieser Indikation der „standard of care“. Heute empfehlen die Guidelines von ESMO¹ und EAU² sowie die deutsche S3-Leitlinie³ beim mHSPC eine Kombinationstherapie. Nach den EAU-Richtlinien soll Patienten keine ADT-Monotherapie empfohlen werden, außer es liegt eine Kontraindikation für eine Kombinationstherapie vor, die Patienten haben keine ausreichende Lebenserwartung, um von der Kombinationstherapie zu profitieren, und sind nicht bereit, das erhöhte Risiko von Nebenwirkungen zu akzeptieren.² Dieser Paradigmenwechsel beruht auf randomisierten, kontrollierten Studien, in denen für mehrere Substanzen in der Kombination mit ADT gegenüber Placebo ein verlängertes Gesamtüberleben erreicht werden konnte.

Vielversprechende Phase-III-Daten zu mehreren Therapien

Für die Chemotherapie in Kombination mit einer ADT wurde dies in der Studie CHARTED⁴ demonstriert. Langzeitdaten zu Docetaxel wurden in der Studie STAMPEDE⁵ publiziert. Abirateron erbrachte einen Überlebensvorteil gegenüber ADT alleine in der Studie LATITUDE.⁶ Für Apalutamid konnte im Vergleich zu Placebo die Überlegenheit im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben und auf das Gesamtüberleben gezeigt werden.⁷ Auch Enzalutamid wurde in Kombination mit einer ADT untersucht. Zum einen in der

placebokontrollierten Studie ARCHES^{8,9}, zum anderen in der randomisierten Open-Label-Studie ENZAMET¹⁰.

ARCHES-Studie

ARCHES war eine randomisierte, kontrollierte Studie, in deren Rahmen 1150 Männer mit mHSPC vor dem Hintergrund einer ADT mit Enzalutamid (160 mg/d) oder Placebo behandelt wurden. Primärer Endpunkt war das radiografische progressionsfreie Überleben. Die Studie zeigte unter Enzalutamid plus ADT ein um 61 % signifikant reduziertes Risiko für radiografische Progression. Übereinstimmende rPFS-Ergebnisse wurden in allen Subgruppen, wie bei Patienten mit hohem oder niedrigem Tumolvolumen, mit oder ohne vorherige Docetaxelbehandlung, mit de novo oder rezidivierender Krankheit nach lokaler Therapie beobachtet.⁸ Trotz Cross-over im Placeboarm zeigte in der Endauswertung der Enzalutamid-Arm eine um 34 % signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens.⁹ Die Lebensqualität wurde durch die zusätzliche Therapie nicht verschlechtert, so traten unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥ 3 bei 24,3 % der Patienten in der Enzalutamid- und 25,6 % in der Placebo-Gruppe auf.¹⁰

ENZAMET-Studie

ENZAMET war eine weitere Phase-III-Studie zu Enzalutamid mit mehr als 1000 Patienten. Diese randomisierte Open-Label-Studie verglich Enzalutamid vor dem Hintergrund einer ADT mit einer Standard-Antiandrogentherapie. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. In

dieser Zeit kam es in der Enzalutamid-Gruppe zu 102 Todesfällen, gegenüber 143 Todesfällen in der Vergleichsgruppe (HR: 0,67; 95 % CI: 0,52–0,86; $p=0,002$). Nach drei Jahren lag das Gesamtüberleben in der Enzalutamid-Gruppe bei 80 %, unter Standardtherapie nur bei 72 %. Auch hinsichtlich PSA-Progression und klinischer Progression erwies sich Enzalutamid als überlegen.¹⁰

Welche Therapie für welche Patienten?

Was aussteht, sind direkte Vergleichsdaten, die es erlauben, die Ergebnisse der zuvor genannten Studien in Relation zueinander zu setzen. Die Wahl einer Therapie für einen konkreten, individuellen Patienten muss daher anhand von Faktoren wie Krankheitslast, Verfügbarkeit der verschiedenen Therapien, Toxizitäten, Performance Status, Kosten sowie Patientenpräferenz getroffen werden.¹¹ Ein Vergleich wird dadurch erschwert, dass sich die Populationen der einzelnen Arbeiten unterschieden und beispielsweise auch andere Definitionen von Risiko verwendet wurden. So waren in LATITUDE De novo-High-Risk-Patienten eingeschlossen, wobei für hohes Risiko mindestens zwei der drei Kriterien, Gleason Score ≥ 8 , mindestens drei Läsionen im Knochen-Scan sowie viszerale Läsionen, vorhanden sein mussten.⁶ In CHARTED wurde „high volume“ definiert durch viszerale Metastasen oder mindestens vier Knochenmetastasen, davon eine außerhalb der Wirbelsäule und des Beckens.⁴

Netzwerk-Metaanalysen erleichtern klinische Entscheidungen

Daher wurde versucht, mit Netzwerk-Metaanalysen Vergleiche dieser Studien zu erstellen. Netzwerk-Metaanalysen beruhen auf einer rechnerischen Normalisierung der Kontrollarme.

Sathianathen et al. suchten für ihre 2020 publizierte Arbeit nach randomisierten Studien zu Patienten mit mHSPC, die eine First-Line-Therapie ihrer metastasierten Erkrankung erhalten hatten, wobei ADT mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen kombiniert worden war. Dabei waren sowohl Patienten eingeschlossen, die bereits eine lokale Therapie erhalten hatten, als auch Patienten mit einer De-novo-Diagnose einer metastasierten Erkrankung. Letztlich wurden sieben Studien zu Docetaxel, Abirateron, Apalutamid und Enzalutamid einbezogen. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben, definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod. Als sekundärer Endpunkt wurde das progressionsfreie Überleben erhoben, definiert durch die Zeit von der Randomisierung bis zur Progression (PSA-Anstieg plus radiologische oder klinische Progression). Für den primären Endpunkt wurde auch eine Subgruppenanalyse nach Tumorstadium durchgeführt, wobei die in CHAARTED verwendeten Kriterien zur Anwendung kamen.

Enzalutamid schneidet bei „low-volume disease“ besonders gut ab

Die Auswertung zeigte für alle untersuchten Therapien die Überlegenheit im Vergleich zur ADT alleine, wobei Enzalutamid die Gesamtmortalität im Vergleich zu ADT am deutlichsten reduzierte und in dieser Hinsicht im Vergleich gegenüber den anderen Optionen besser abschneidet.¹² Konkret war das Mortalitätsrisiko unter Enzalutamid im Vergleich zu ADT alleine um fast die Hälfte reduziert (HR: 0,53; 95% CI: 0,37–0,75). Berechnungen ergaben, das Enzalutamid mit einer Wahrscheinlichkeit von 76,9% die beste Option beim metastasierten, kastrationssensitiven Prostatakarzinom ist.¹²

In der Subgruppe mit niedrigem Tumorstadium („low-volume disease“) zeigte nur Enzalutamid einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber ADT alleine (Abb. 1A). Der Effekt war in dieser Subgruppe besonders deutlich (HR: 0,38; 95% CI:

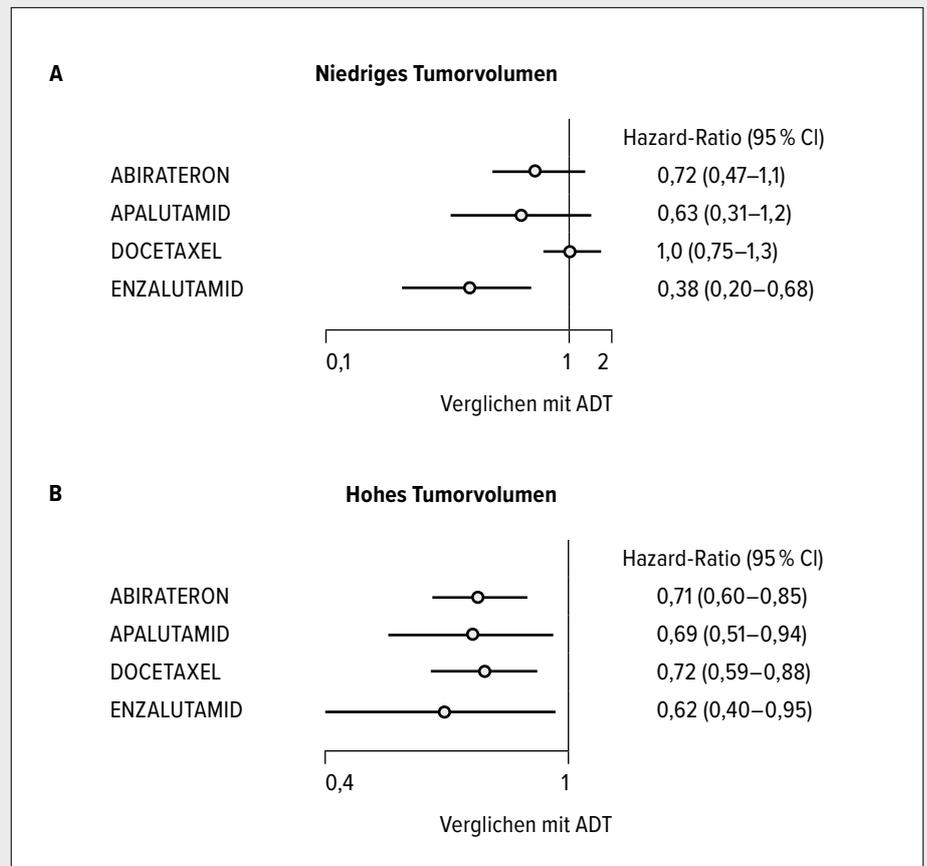


Abb. 1: Subgruppenanalyse nach Tumorstadium: A) Forest Plot bei niedrigem Tumorstadium („low-volume disease“) mit ADT als Referenzvergleich, B) Forest Plot bei hohem Tumorstadium („high-volume disease“) mit ADT als Referenzvergleich. ADT: Androgendeprivation (nach Sathianathen NJ et al.).¹²

0,20–0,68). Bei „high-volume disease“, also bei hohem Tumorstadium, waren alle untersuchten Therapien vergleichbar wirksam und dabei einer ADT alleine überlegen (Abb. 1B). Hinsichtlich des sekundären Endpunkts, des progressionsfreien Überlebens, waren Enzalutamid und Abirateron vergleichbar wirksam, aber gegenüber Apalutamid und Docetaxel überlegen. Dabei verzögerten alle untersuchten Therapien die Progression besser als ADT alleine.¹²

Eine in 2022 publizierte Netzwerk-Metaanalyse¹³, an der unter anderem die Medizinische Universität Wien beteiligt war, beruht auf neun Studien mit den zuvor genannten Substanzen. Auch in dieser Arbeit wurde Enzalutamid als überlegene Option bei „low-volume disease“ identifiziert. Enzalutamid zeigte auch den deutlichsten Effekt hinsichtlich Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Über alle Subgruppen erwiesen sich Abirateron, Enzalutamid und Docetaxel im Hinblick auf das Gesamtüberleben als überlegen im Vergleich zu ADT alleine. Hinsichtlich unerwünschter Wirkungen war keiner der drei

Androgenrezeptor-Blocker im Vergleich zu ADT mit einem höheren Risiko für Toxizitäten assoziiert. Dies traf auf alle Nebenwirkungen, Nebenwirkungen Grad ≥ 3 sowie schwere Nebenwirkungen zu.¹³ ■

Bericht: **Reno Barth**

Literatur:

- Parker C et al.: Ann Oncol 2020; 31(9): 1119-34
- Mottet N et al.: EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2022. (abgerufen April 2022)
- <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/043-0220L.html> (abgerufen: April 2022)
- Sweeney CJ et al.: N Engl J Med 2015; 20: 373(8): 737-46
- Clarke NW et al.: Ann Oncol 2019; 30: 1992-2003
- Fizazi K et al.: N Engl J Med 2017; 377: 352-60
- Chi KN et al.: N Engl J Med 2019; 381: 13-24
- Armstrong AJ et al.: J Clin Oncol 2019; 10: 37(32): 2974-86
- Armstrong AJ et al.: J Clin Oncol 2022; epub. DOI: 10.1200/JCO.22.00193 (abgerufen 15. April 2022)
- Davis ID et al.: N Engl J Med 2019; 381(2): 121-31
- Kinsey EN et al.: Cancer J 2020; 26: 64-75
- Sathianathen NJ et al.: Eur Urol 2020; 77(3): 365-72
- Mori K et al.: BJU Int 2022; 129(4): 423-33

Entgeltliche Einschaltung

Mit freundlicher Unterstützung durch
Astellas Pharma Ges.m.b.H.

Fachkurzinformation siehe Seite 71 XTD_2022_0032_AT

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 2

DuTamsul[®] 0,5 mg/0,4 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Hartkapsel enthält 0,5 mg Dutasterid und 0,4 mg Tamsulosinhydrochlorid (entspricht 0,367 mg Tamsulosin). Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Kapsel enthält Spuren von Lecithin (das Sojaöl enthalten kann) und Propylenglykol. Dieses Arzneimittel enthält 299,46 mg Propylenglykol in jeder Hartkapsel, entsprechend 4,27 mg/kg. Liste der sonstigen Bestandteile: Hartkapsel-Hülle: Schwarzes Eisenoxid (E172), Rotes Eisenoxid (E172), Titandioxid (E 171), Gelbes Eisenoxid (E 172) und Gelatine. Dutasterid Weichkapsel: Kapselhülle: Glycerinmonocaprylat, Butylhydroxytoluol (E321). Kapselhülle: Gelatine, Glycerin, Titandioxid (E 171). Tamsulosin-Pellets: Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer 1:1 Dispersion 30% (enthält Natriumdodecylsulfat und Polysorbat 80), mikrokristalline Cellulose, Sebacinäurebutylester, Polysorbat 80, Kieselsäure, kolloidal, hydratisiert, Kalziumstearat. Schwarze Druckfarbe: Schellack, Schwarzes Eisenoxid (E172), Propylenglykol, Starke Ammoniaklösung, Kaliumhydroxid. Anwendungsgebiete: Die Behandlung ist indiziert bei Patienten, denen bereits Tamsulosin und Dutasterid gleichzeitig auf demselben Niveau gegeben wird, um die mittelschweren bis schweren Symptome der benignen Prostatahyperplasie (BPH) angemessen zu kontrollieren. Reduzierung des Risikos von akutem Harnverhalt (AUR) sowie chirurgischem Eingriff bei Patienten mit moderaten bis schweren Symptomen der BPH. Informationen zur Wirkungsweise der Behandlung und zu den in klinischen Studien untersuchten Patientenpopulationen entnehmen Sie bitte Abschnitt 5.1. Gegenanzeigen: DuTamsul[®] ist kontraindiziert bei: Frauen, Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.6). Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen Dutasterid, anderen 5- α -Reduktase Inhibitoren, Tamsulosin (einschließlich Tamsulosin-induziertes Angioödem), Soja, Erdnüsse oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile. Patienten mit orthostatischer Hypotonie in der Anamnese. Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz. Pharmakotherapeutische Gruppe: α -Adrenorezeptor-Antagonisten. ATC-Code: G04CA52. DuTamsul[®] 0,5 mg/0,4 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig.

Dutasterid Genericon[®] 0,5 mg Weichkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Kapsel enthält 0,5 mg Dutasterid. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Kapsel enthält Spuren von Lecithin (kann Sojaöl enthalten) (E322) und 299,46 mg Propylenglycolmonocaprylat. Liste der sonstigen Bestandteile: Kapselhülle: Polyethylenglycolmonocaprylat; Butylhydroxytoluol; Kapselhülle: Gelatine; Glycerol; Titandioxid (E 171); Mittelfette Triglyceride; Lecithin (kann Sojaöl enthalten) (E 322). Anwendungsgebiete: Behandlung mittelgradiger bis schwerer Symptome der benignen Prostata-Hyperplasie (BPH). Reduzierung des Risikos von akutem Harnverhalt und chirurgischen Eingriffen bei Patienten mit mittelgradigen bis schweren Symptomen einer BPH. Informationen über die Auswirkungen der Behandlung und zu den in klinischen Studien untersuchten Patientengruppen siehe Abschnitt 5.1. Gegenanzeigen: Dutasterid ist kontraindiziert bei: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, sind 5-Alpha-Reduktasehemmer. Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Frauen, Kindern und Jugendlichen (siehe Abschnitt 4.6). Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion. Pharmakotherapeutische Gruppe: Testosteron-5-Alpha-Reduktasehemmer. ATC-Code: G04CB02. Dutasterid Genericon[®] 0,5 mg Weichkapseln, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig.

Finasterid Genericon[®] 5 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält: 5 mg Finasterid. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 75 mg Lactose-Monohydrat und weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette. Liste der sonstigen Bestandteile: Lactose-Monohydrat, Natriumdodecylsulfat, vorverkleisterte Stärke, mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Magnesiumstearat, Hypromellose, Macroglactearat. Anwendungsgebiete: Zur Behandlung und Kontrolle einer benignen Prostata-Hyperplasie (BPH), um eine Rückbildung der vergrößerten Prostata zu erreichen, den Harnfluss und BPH-bedingte Symptome zu verbessern sowie die Inzidenz einer akuten Harnretention und die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs zu verhindern. Finasterid ist bei Patienten mit einer vergrößerten Prostata (Prostatavolumen über ca. 40 ml) anzuwenden. Gegenanzeigen: Finasterid ist nicht indiziert für die Anwendung bei Frauen, Kindern und Jugendlichen. Finasterid ist in folgenden Fällen kontraindiziert: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft – Anwendung durch Frauen, wenn sie schwanger oder möglicherweise schwanger sind (siehe Abschnitt 4.6, Finasterid-Exposition – Risiko für männliche Föten). Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei benigner Prostatahyperplasie, Testosteron-5- α -Reduktase-Hemmer. ATC-Code: G04CB01. Finasterid Genericon[®] 5 mg Filmtabletten, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig.

Tamsul[®] Genericon retard 0,4 mg Kapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Kapsel enthält 0,4 mg Tamsulosin in Form von Tamsulosinhydrochlorid. Liste der sonstigen Bestandteile: Kapselhülle: Mikrokristalline Cellulose, Methacrylsäure-Ethylacrylat, Polysorbat 80, Natriumdodecylsulfat, Triethylcitrat, Talkum. Kapselhülle: Rotes Eisenoxid (E 172), Titandioxid (E 171), gelbes Eisenoxid (E 172), Indigotin (E 132), schwarzes Eisenoxid (E 172), Gelatine. Anwendungsgebiete: Behandlung von Symptomen des unteren Harntraktes bei benigner Prostatahyperplasie (BPH). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einschließlich Arzneimittel induziertes Angioödem, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; orthostatischer Hypotonie in der Anamnese; schwerer Leberinsuffizienz. Pharmakotherapeutische Gruppe: α 1-Adrenorezeptor-Antagonisten. ATC-Code: G04CA02. Tamsul[®] Genericon retard 0,4 mg Kapseln, OP zu 10 und 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig.

Tamsulosin Genericon[®] 0,4 mg Retardtableten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Retardtablette enthält 0,4 mg Tamsulosinhydrochlorid entsprechend 0,367 mg Tamsulosin. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Hypromellose; Mikrokristalline Cellulose; Carbomer; hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid; Rotes Eisenoxid (E 172); Magnesiumstearat. Tablettenüberzug: Mikrokristalline Cellulose; Hypromellose; Carbomer; hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid; Magnesiumstearat. Anwendungsgebiete: Behandlung von Symptomen des unteren Harntraktes (LUTS) bei der benignen Prostatahyperplasie (BPH). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einschließlich arzneimittelinduziertes Angioödem, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Anamnestisch bekannte orthostatische Hypotonie. Schwere Leberinsuffizienz. Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei benigner Prostatahyperplasie, Alpha-Adrenorezeptor-Antagonisten. ATC-Code: G04CA02. Tamsulosin Genericon[®] 0,4 mg Retardtableten, OP zu 10 und 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig.

Doxazosin Genericon[®] 2 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 2 mg Doxazosin (als Mesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 40 mg Lactose. Liste der sonstigen Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose, Lactose, Magnesiumstearat, Natriumdodecylsulfat, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), kolloidales wasserfreies Siliciumdioxid. Doxazosin Genericon[®] 4 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 4 mg Doxazosin (als Mesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 80 mg Lactose. Liste der sonstigen Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose, Lactose, Magnesiumstearat, Natriumdodecylsulfat, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), kolloidales wasserfreies Siliciumdioxid. Doxazosin Genericon[®] 8 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Doxazosin Genericon[®] 8 mg Tabletten enthalten 9,70 mg Doxazosinmesilat pro Tablette, entsprechend 8 mg Doxazosin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 80,88 mg Lactose-Monohydrat. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23mg) pro Tablette. Liste der sonstigen Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Magnesiumstearat, Natriumdodecylsulfat und hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid. Anwendungsgebiete 2 mg und 4 mg: Essentielle Hypertonie. Doxazosin ist nicht für die Erstbehandlung der essentiellen Hypertonie geeignet. Es kann als Monotherapie bei Patienten angewendet werden, die auf andere Wirkstoffe nicht angesprochen haben oder bei denen diese kontraindiziert sind. Andernfalls ist die Anwendung in Kombination mit anderen Antihypertensiva auf die Zweit- oder Drittbehandlung zu beschränken. Symptomatische Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH), wenn keine Operationsindikation besteht. Doxazosin Genericon[®] wird bei Erwachsenen angewendet. Anwendungsgebiete 8 mg: Essentielle Hypertonie. Doxazosin ist nicht für die Erstbehandlung der essentiellen Hypertonie geeignet. Es kann als Monotherapie bei Patienten angewendet werden, die auf andere Wirkstoffe nicht angesprochen haben oder bei denen diese kontraindiziert sind. Andernfalls ist die Anwendung in Kombination mit anderen Antihypertensiva auf die Zweit- oder Drittbehandlung zu beschränken. Symptomatische Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH), wenn keine Operationsindikation besteht. Doxazosin Genericon[®] wird bei Erwachsenen angewendet. Gegenanzeigen 2 mg und 4 mg: Doxazosin ist kontraindiziert: bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Chinozoline (z.B. Prazosin, Terazosin) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. bei Patienten mit orthostatischer Hypotonie in der Anamnese. bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie bei gleichzeitig bestehender Obstruktion der oberen Harnwege, chronischer Harnwegsinfektion oder Blasensteinen. bei Patienten mit Hypotonie1, als Monotherapie bei Patienten mit Überlaufblase oder Anurie mit oder ohne progressiver renaler Insuffizienz. 1. Beftritt nur die Indikation benigne Prostatahyperplasie. Gegenanzeigen 8 mg: Doxazosin ist kontraindiziert: bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Chinozoline (z.B. Prazosin und Terazosin) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. bei Patienten mit orthostatischer Hypotonie in der Anamnese. bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie bei gleichzeitig bestehender Obstruktion der oberen Harnwege, chronischer Harnwegsinfektion oder Blasensteinen. bei Patienten mit Hypotonie2, als Monotherapie bei Patienten mit Überlaufblase oder Anurie mit oder ohne progressiver renaler Insuffizienz. 2. befriff nur die Indikation benigne Prostatahyperplasie. Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiagener Mittel, peripher wirkend; Alpha-Adrenorezeptor-Antagonisten. ATC-Code: C02CA04. Doxazosin Genericon[®] 2 mg Tabletten, OP zu 10 und 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Doxazosin Genericon[®] 4 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig. Doxazosin Genericon[®] 8 mg Tabletten, OP zu 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig.

Multiprosti[®] Nahrungsergänzungsmittel für Männer. Softgel-Kapseln. MULTIPROSTI[®] ist ein Nahrungsergänzungsmittel, das eine Kombination aus Extrakten folgender Pflanzen enthält: Sägepalmenfrucht standardisiert auf Beta-Sitosterin, Granatapfel als Quelle der Ellagsäure (ein Polyphenol) und Ginsengwurzel sowie Steirisches Kürbiskernöl g.g.a., die Aminosäure L-Arginin, Vitamin B6, Zink und Selen. Zink trägt zur Erhaltung eines normalen Testosteronspiegels im Blut bei. Zink hilft bei Männern auch bei der Aufrechterhaltung der normalen Fruchtbarkeit und Fortpflanzungsfunktionen, und Selen wird für die normale Spermabildung benötigt. MULTIPROSTI[®] enthält außerdem Vitamin B6, das zur Regulierung der Hormonaktivität beiträgt. MULTIPROSTI[®] ist für Männer bestimmt, die ihre Ernährung mit den in der Zubereitung enthaltenen Bestandteilen anreichern wollen. Empfohlene Tagesdosis: 1 Kapsel. Überschreiten Sie nicht die empfohlene Tagesdosis. Nahrungsergänzungsmittel sind kein Ersatz für eine abwechslungsreiche und ausgewogene Ernährung und eine gesunde Lebensweise. Verzehrempfehlung: Nehmen Sie die Kapsel zu den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit ein. Nehmen Sie dieses Mittel ein, wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen einen seiner Bestandteile sind. Rötlich-braune Softgel-Kapsel. Zutaten: Sojaöl, Überzugsmittel: Gelatine, L-Arginin, Füllmittel: Glycerin, Extrakt der Sägepalmenfrüchte, Granatapfel-Extrakt, Steirisches Kürbiskernöl g.g.a., Bienenwachs, Ginsengwurzel-Extrakt, Emulgator: Sojalecithin, Zinkoxid, L-Selenomethionin, Trennmittel: Siliciumdioxid, Pyridoxinhydrochlorid (Vitamin B6), Farbstoffe: Carmin und Eisenoxide.*Kapsel. Multiprosti[®] Softgel-Kapseln, OP zu 30 Stk.

Pharmazeutischer Unternehmer: Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at. Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. 2022_04_BHPTherapeutika_L_ÖGU_01_01

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 4

Bezeichnung des Arzneimittels: KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Eine Durchstechflasche mit 4 ml enthält 100 mg Pembrolizumab. Jeder ml des Konzentrats enthält 25 mg Pembrolizumab. Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler „anti-programmiert cell death-1“ (PD-1)-Antikörper (IgG4/Kappa-Isotyp mit einer stabilisierenden Sequenzänderung in der Fc-Region), welcher mittels rekombinanter DNA-Technologie in Chinesischen-Hamster-Ovarialzellen („CHO-Zellen“) hergestellt wird. Liste der sonstigen Bestandteile: L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Saccharose, Polysorbat 80 (E 433), Wasser für Injektionszwecke. Anwendungsgebiete: Melanom: KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt. KEYTRUDA ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen angezeigt. Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung carcinoma, NSCLC): KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] \geq 5%) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt. KEYTRUDA ist in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt. KEYTRUDA ist in Kombination mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt. KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1%) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben. Klassisches Hodgkin-Lymphom (HL): KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab 3 Jahren und Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt. Urothelkarzinom: KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt. KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score (CPS) \geq 10 exprimieren, angezeigt. Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC): KEYTRUDA ist als Monotherapie oder in Kombination mit Platin- und 5-Fluorouracil (5-FU)-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] \geq 1) angezeigt. KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS \geq 5%) und einem Fortschreiten der Krebskrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie bei Erwachsenen angezeigt. Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC): KEYTRUDA ist in Kombination mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt. KEYTRUDA ist in Kombination mit Lenvatinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen angezeigt. KEYTRUDA ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierter Läsionen bei Erwachsenen angezeigt. Kolorektalkarzinom (colorectal cancer, CRC): KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bei Erwachsenen angezeigt. Ösophaguskarzinom: KEYTRUDA ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierenden Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) angezeigt. Triple-negatives Mammakarzinom (triple-negative breast cancer, TNBC): KEYTRUDA ist in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (Combined Positive Score [CPS] \geq 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben. Endometriumpkarzinom (endometrial carcinoma, EC): KEYTRUDA ist in Kombination mit Lenvatinib zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumpkarzinoms bei Erwachsenen mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger Platin-basierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht in Frage kommt, angezeigt. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Ausgewählte besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung: Bitte beachten Sie die vollständigen Angaben in der aktuellen Fachinformation zu: Rückverfolgbarkeit, Bestimmung des PD-L1-Status, immunvermittelte Nebenwirkungen, immunvermittelte Pneumonitis, immunvermittelte Kollitis, immunvermittelte Hepatitis, immunvermittelte Nephritis, immunvermittelte Endokrinopathien, immunvermittelte Nebenwirkungen an der Haut, andere immunvermittelte Nebenwirkungen, Nebenwirkungen in Verbindung mit einer Organtransplantation, infusionsbedingte Reaktionen, Anwendung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie, erkrankungsspezifische Vorsichtsmaßnahmen, von klinischen Studien ausgeschlossene Patienten und Patientenspass. Ausgewählte Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen: Da Pembrolizumab durch katabolischen Abbau aus dem Blutkreislauf eliminiert wird, sind seine Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu erwarten. Eine systemische Anwendung von Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva vor Therapiebeginn mit Pembrolizumab sollte vermieden werden. Bitte beachten Sie die vollständigen Angaben in der aktuellen Fachinformation. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit: Frauen im gebärfähigen Alter: Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Pembrolizumab und noch mindestens vier Monate nach der letz-

ten Dosis von Pembrolizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Schwangerschaft: Daten zur Anwendung von Pembrolizumab bei Schwangeren liegen nicht vor. Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit Pembrolizumab nicht durchgeführt; bei Mäusen mit trächtigen Mäusen wurde jedoch gezeigt, dass die Blockierung des PD-L1-Signalwegs die fetomaternale Toleranz stört und zu einer Erhöhung der Abortrate führt. Diese Ergebnisse deuten auf ein potenzielles Risiko, dass die Gabe von Pembrolizumab während der Schwangerschaft, basierend auf dem Wirkmechanismus, eine fötale Beeinträchtigung, einschließlich erhöhter Abort- und Totgeburtstendenzen, verursachen kann. Es ist bekannt, dass humane Immunglobuline vom G4-Typ (IgG4) plazentagängig sind. Daher besteht die Möglichkeit, dass Pembrolizumab, als IgG4-Antikörper, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden kann. Pembrolizumab sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Pembrolizumab. Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Pembrolizumab in die Muttermilch übergeht. Da Antikörper bekanntlich in die Muttermilch übergehen können, kann ein Risiko für das Neugeborene bzw. den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Eine Entscheidung muss darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, oder ob auf die Behandlung mit Pembrolizumab verzichtet werden soll / die Behandlung mit Pembrolizumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Pembrolizumab für die stillende Patientin zu berücksichtigen. Fertilität: Es sind keine klinischen Daten über mögliche Auswirkungen von Pembrolizumab auf die Fertilität verfügbar. Bei einer 1-Monats- und einer 6-Monats-Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Affen wurden keine beachtenswerten Wirkungen auf männliche und weibliche Reproduktionsorgane beobachtet. Ausgewählte Nebenwirkungen: Sehr häufige Nebenwirkungen (≥ 1/10) unter Pembrolizumab als Monotherapie: Anämie, Hypothyreose, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Dyspnoe, Husten, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Hautausschlag, Pruritus, muskuloskeletale Schmerzen, Arthralgie, Ermüdung/Fatigue, Asthenie, Ödeme und Fieber. Sehr häufige Nebenwirkungen (≥ 1/10) unter Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie: Pneumonie, Neutropenie, Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Hypothyreose, Hypokaliämie, verminderter Appetit, Schlaflosigkeit, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, periphere Neuropathie, Dyspnoe, Husten, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Abdominalschmerzen, Hautausschlag, Alopecie, Pruritus, muskuloskeletale Schmerzen, Arthralgie, Ermüdung/Fatigue, Asthenie, Fieber, Ödeme, Alaninaminotransferase (ALT) erhöht, Aspartataminotransferase (AST) erhöht, Kreatinin im Blut erhöht. Sehr häufige Nebenwirkungen (≥ 1/10) unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib oder Lenvatinib: Harnwegsinfektionen, Anämie, Hypothyreose, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Geschmacksstörung, Hypertonie, Dyspnoe, Husten, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Hautausschlag, Pruritus, Arthralgie, muskuloskeletale Schmerzen, Myositis, Schmerzen in den Extremitäten, Ermüdung/Fatigue, Asthenie, Fieber, Lipase erhöht, ALT-/AST erhöht, Kreatinin im Blut erhöht. Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, PD 1/PDL 1 („Programmed cell death protein 1/death ligand 1“) Inhibitoren. ATC-Code: L01FF02. Inhaber der Zulassung: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Niederlande. Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Stand der Information: Februar 2022. Weitere Angaben zu Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Überdosierung, Pharmakologische Eigenschaften und Pharmazeutische Angaben sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Bezeichnung des Arzneimittels: Kisplyx 4 mg/10 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Hartkapsel enthält 4mg/10mg Lenvatinib (als Mesilat). Sonstige Bestandteile: Kapselinhalt: Calciumcarbonat, Mannitol, Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Hypromellose (niedrig substituiert), Talkum; Kapselhülse: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172); Druckfarbe: Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Kaliumhydroxid, Propylenglycol. Anwendungsgebiete: Kisplyx ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC); in Kombination mit Pembrolizumab als Erstlinientherapie; in Kombination mit Everolimus nach einer, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten vorangegangenen Behandlung (siehe Abschnitt 5.1). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6). Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Inhaber der Zulassung: Eisai GmbH, Edmund-Rumpler-Straße 3, 60549 Frankfurt am Main, Deutschland, E-Mail: medinfo_de@eisai.net. Vertrieb in Österreich: Eisai GesmbH, 1220 Wien, E-Mail: kontakt_wien@eisai.net. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren. ATC-Code: L01EX08. Stand der Information: November 2021.

Fachkurzinformation zu Inserter auf Seite 53

Bezeichnung des Arzneimittels: Doxazosin 1A Pharma 2 mg – Tabletten; Doxazosin 1A Pharma 4 mg – Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Doxazosin 1A Pharma 2 mg – Tabletten: Jede Tablette enthält 2,42 mg Doxazosinmesilat, entsprechend 2 mg Doxazosin. Doxazosin 1A Pharma 4 mg – Tabletten: Jede Tablette enthält 4,85 mg Doxazosinmesilat, entsprechend 4 mg Doxazosin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Doxazosin 1A Pharma 2 mg – Tabletten: Jede Tablette enthält 88,78 mg Lactose-Monohydrat und weniger als 1 mmol Natrium (23 mg). Doxazosin 1A Pharma 4 mg – Tabletten: Jede Tablette enthält 177,55 mg Lactose-Monohydrat und weniger als 1 mmol Natrium (23 mg). Wirkstoffgruppe: Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertensiva; Antidiuretische Mittel, peripher wirkend; Alpha-Adrenozeptor-Antagonisten. ATC Code: C02CA04. Anwendungsgebiete: – Essentielle Hypertonie. Doxazosin ist nicht für die Erstbehandlung der essentiellen Hypertonie geeignet. Es kann als Monotherapie bei Patienten angewendet werden, die auf andere Wirkstoffe nicht angesprochen haben oder bei denen diese kontraindiziert sind. Andernfalls ist die Anwendung in Kombination mit anderen Antihypertensiva auf die Zweit- oder Drittbehandlung zu beschränken. – Symptomatische Behandlung der benignen Prostatohyperplasie (BPH), wenn keine Operationsindikation besteht. Doxazosin 1A Pharma wird angewendet bei Erwachsenen. Gegenanzeigen: – Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Doxazosin, andere Chinazoline (z. B. Prazosin, Terazosin) oder einen der sonstigen Bestandteile. – Patienten mit orthostatischer Hypotonie in der Anamnese. – Patienten mit benigner Prostatohyperplasie bei gleichzeitig bestehender Obstruktion der oberen Harnwege, chronischer Harnwegsinfektion oder Blasensteinen. – während der Stillzeit (betrifft nur die Indikation Hypertonie). – Patienten mit bestehender Hypertonie (betrifft nur die Indikation benigner Prostatohyperplasie). Doxazosin ist als Monotherapie bei Patienten mit Überlaufblase oder Anurie mit oder ohne progressive renale Insuffizienz kontraindiziert. Liste der sonstigen Bestandteile: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Natriumstärkeglykolat (Typ A), Natriumlaurylsulfat und Magnesiumstearat. Inhaber der Zulassung: 1A Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Stand der Information: Mai 2019. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sowie Angaben zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Bezeichnung des Arzneimittels: Sildenafil 1A Pharma 25 / 50 / 100 mg – Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 25 / 50 / 100 mg Sildenafil (als Citrat). Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika; Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, ATC Code: G04BE03. Anwendungsgebiete: Sildenafil ist indiziert bei erwachsenen Männern mit erektiler Dysfunktion. Das ist die Unfähigkeit, eine für einen befriedigenden Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion zu erreichen oder aufrechtzuerhalten. Sildenafil kann nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Entsprechend seiner pharmakologischen Wirkung auf den Stickstoffmonoxid-zyklischen-Guanosin-monophosphat (cGMP)-Stoffwechsel konnte gezeigt werden, dass Sildenafil den blutdrucksenkenden Effekt von Nitraten verstärkt. Daher ist die gleichzeitige Gabe mit Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie z. B. Amylnitrit) oder jeglichen Nitraten kontraindiziert. Die Begleittherapie von PDE5-Hemmern, inklusive Sildenafil, mit Guanylylcyclase-Stimulatoren wie Riociguat ist kontraindiziert, da es möglicherweise zu einer symptomatischen Hypotonie kommen kann. Mittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion sind bei Patienten, denen von sexueller Aktivität abzuraten ist (z. B. Patienten mit schweren Herz-Kreislauferkrankungen wie in-stabiler Angina pectoris oder schwerer Herzinsuffizienz), nicht anzuwenden. Bei Patienten, die aufgrund einer nicht arteriellen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) ihre Sehkraft auf einem Auge verloren haben, ist Sildenafil kontraindiziert, unabhängig davon, ob der Sehverlust mit einer vorherigen Einnahme eines PDE-5-Hemmers in Zusammenhang stand oder nicht. Bei folgenden Patienten wurde die Sicherheit von Sildenafil nicht untersucht, daher ist die Anwendung kontraindiziert: schwere Leberinsuffizienz, Hypotonie (Blutdruck < 90/50 mmHg), Patienten mit kürzlich erlittenem Schlaganfall oder Herzinfarkt sowie mit bekannter erblich bedingter degenerativer Retinaerkrankung wie z. B. Retinitis pigmentosa (eine Minderheit dieser Patienten hat eine genetisch bedingte Störung der retinalen Phosphodiesterasen). Liste der sonstigen Bestandteile: Calciumhydrogenphosphat wasserfrei, mikrokristalline Cellulose, Copovidon, Croscarmellose-Nat-rium, Magnesiumstearat, Saccharin-Natrium, Indigocarmin (E 132) Aluminiumoxid. Inhaber der Zulassung: 1A Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Stand der Information: April 2020. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sowie Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Bezeichnung des Arzneimittels: Vardenafil 1A Pharma 10 / 20 mg – Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 10 / 20 mg Vardenafil (als Hydrochlorid). Wirkstoffgruppe: Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Mittel bei erektiler Dysfunktion, ATC-Code: G04BE09. Anwendungsgebiete: Behandlung der erektilen Dysfunktion bei erwachsenen Männern. Erektile Dysfunktion ist die Unfähigkeit, eine für einen befriedigenden Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion des Penis zu erreichen oder aufrechtzuerhalten. Damit Vardenafil 1A Pharma wirken kann, ist eine sexuelle Stimulation erforderlich. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil und Nitraten oder Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie Amylnitrit) in jeder Form ist kontraindiziert. Bei Patienten, die aufgrund einer nicht arteriellen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) ihre Sehkraft auf einem Auge verloren haben, ist Vardenafil 1A Pharma kontraindiziert, unabhängig davon, ob der Sehverlust mit einer vorherigen Einnahme eines Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Hemmers in Zusammenhang stand oder nicht. Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion dürfen generell nicht von Männern angewendet werden, denen von sexuellen Aktivitäten abzuraten ist (z. B. Patienten mit schweren Herz-Kreislauferkrankungen wie instabiler Angina pectoris oder schwerer Herzinsuffizienz [New York Heart Association III oder IV]). Bei folgenden Untergruppen von Patienten wurde die Sicherheit von Vardenafil nicht untersucht, daher ist die Anwendung kontraindiziert, bis weitere Daten vorliegen: - Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh C), - im Endstadium einer Nierenfunktionsstörung mit Dialysepflicht, - Patienten mit Hypotonie (Blutdruck < 90/50 mmHg), - mit kürzlich erlittenem Schlaganfall oder Herzinfarkt (innerhalb der letzten 6 Monate), - mit instabiler Angina pectoris sowie mit bekannten erblich bedingten degenerativen Retinaerkrankungen wie Retinitis pigmentosa. Bei Männern über 75 Jahre ist die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil mit den starken CYP3A4-Inhibitoren Itraconazol und Ketoconazol (orale Darreichungsform) kontraindiziert. Die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil mit HIV-Protease-Inhibitoren wie zum Beispiel Ritonavir und Indinavir ist kontraindiziert, weil sie sehr starke CYP3A4-Inhibitoren sind. Die Begleittherapie von PDE5-Hemmern, inklusive Vardenafil, mit Guanylylcyclase-Stimulatoren wie Riociguat, ist kontraindiziert, da es möglicherweise zu einer symptomatischen Hypotonie kommen kann. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Copovidon (Typ A), Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Poly(vinylalkohol) (E1203), Titandioxid (E171), Talkum (E553b), Macrogol 3350 (E1521), Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Type A), Eisenoxid gelb (E172), Natriumhydrogencarbonat (E500(ii)), Eisenoxid rot (E172). Inhaber der Zulassung: 1A Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Stand der Information: September 2020. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sowie Angaben zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Bezeichnung des Arzneimittels: Tadalafil 1A Pharma 5 mg - Filmtabletten, Tadalafil 1A Pharma 10 mg - Filmtabletten, Tadalafil 1A Pharma 20 mg - Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Tadalafil 1A Pharma 5 mg - Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 5 mg Tadalafil. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 83,8 mg Lactose (als Monohydrat). Tadalafil 1A Pharma 10 mg - Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 10 mg Tadalafil. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 167,7 mg Lactose (als Monohydrat). Tadalafil 1A Pharma 20 mg - Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 20 mg Tadalafil. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 335,4 mg Lactose (als Monohydrat). Wirkstoffgruppe: Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion, ATC-Code: G04BE08. Anwendungsgebiete: Tadalafil 1A Pharma 5 mg, 10 mg, und 20 mg Filmtabletten: Behandlung der erektilen Dysfunktion bei erwachsenen Männern. Tadalafil kann bei der Behandlung von erektiler Dysfunktion nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt. Tadalafil 1A Pharma 5 mg - Filmtabletten: Behandlung der Anzeichen und Symptome der benignen Prostatohyperplasie bei erwachsenen Männern. Tadalafil 1A Pharma ist nicht angezeigt zur Anwendung bei Frauen. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Tadalafil die blutdrucksenkende Wirkung von Nitraten verstärkt. Dies wird auf eine gemeinsame Wirkung von Nitraten und Tadalafil auf den Stickstoffmonoxid/cGMP-Stoffwechsel zurückgeführt. Daher ist die Einnahme von Tadalafil bei Patienten kontraindiziert, die organische Nitrate in jeglicher Form anwenden. Männer mit kardialen Erkrankungen, denen von sexueller Aktivität abgeraten wird, dürfen Tadalafil nicht verwenden. Ärzte müssen das potenzielle kardiale Risiko einer sexuellen Aktivität bei Patienten mit vorbestehender kardiovaskulärer Erkrankung berücksichtigen. Die folgenden Patientengruppen mit kardiovaskulären Erkrankungen waren in klinische Studien nicht eingeschlossen und die Anwendung von Tadalafil ist daher kontraindiziert: • Patienten mit Herzinfarkt während der letzten 90 Tage, • Patienten mit instabiler Angina pectoris oder einer Angina pectoris, die während des Geschlechtsverkehrs auftrat, • Patienten mit Herzinsuffizienz der New York Heart Association(NYHA)-Klasse II oder höher während der letzten 6 Monate, • Patienten mit unkontrollierten Arrhythmien, Hypotonie (< 90/50 mmHg) oder unkontrollierter Hypertonie, • Patienten mit einem Schlaganfall während der letzten 6 Monate. Bei Patienten, die aufgrund einer nicht arteriellen anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) ihre Sehkraft auf einem Auge verloren haben, ist Tadalafil kontraindiziert, unabhängig davon, ob der Sehverlust mit einer vorherigen Einnahme eines PDE-5-Inhibitors in Zusammenhang stand oder nicht. Die gleichzeitige Verabreichung von PDE-5-Inhibitoren, einschließlich Tadalafil, mit Guanylylcyclase-Stimulatoren wie Riociguat ist kontraindiziert, da sie potenziell zu einer symptomatischen Hypotonie führen kann. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Natriumlaurylsulfat, Povidon K-12, Copovidon (Typ B), Natriumstearat. Filmüberzug: Polyvinylalkohol, Macrogol 3350, Titandioxid (E171), Talkum, Eisenoxid gelb (E172). Inhaber der Zulassung: 1A Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Stand der Information: November 2021. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sowie Angaben zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Fachkurzinformation zu Inserter auf Seite 72

Bezeichnung des Arzneimittels: Erleada 60 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 60 mg Apalutamid. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Hypromelloseacetatsuccinat, Magnesiumstearat, Mikrokristalline Cellulose, siliciumdioxid-beschichtet. Filmüberzug: Eisen(II, III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Macrogol, Poly(vinylalkohol) (teilweise hydrolysiert), Talkum, Titandioxid (E171). Anwendungsgebiete: Erleada ist indiziert zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastatischem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen und zur Behandlung erwachsener Männer mit metastatischem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgenprivatstherapie (ADT). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstigen Bestandteile. Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden könnten. Inhaber der Zulassung: Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien. Vertrieb für Österreich: JANSSEN-CILAG Pharma GmbH, Vorgartenstraße 206B, A-1020 Wien. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. ATC-Code: L02BB05 Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. ⚠Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Es ist daher wichtig, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung in Bezug auf „ERLEADA“ zu melden. AT_CP-136729_26MAR2021

ERLEADA[®] mHSPC:

PSA Response signifikant stärker im direkten Vergleich:^{1,*}

69,3%
ERLEADA[®]

VS.

55,6%
Enzalutamid

Anteil mHSPC Patienten mit
PSA Response $\geq 90\%$ vs. Baseline
nach 6 Monaten Behandlung

HR 1,56 (1,09–2,22), $p = 0,014$



Zum ASCO-GU 2022 ABSTRACT
PSA Response ERLEADA[®] vs. Enzalutamid¹

¹. ASCO-GU 2022, Abstract 43: Lowentritt B. et al. Attainment of early, deep prostate-specific antigen response in metastatic castration-sensitive prostate cancer: A comparison of patients initiated on apalutamide or enzalutamide.

*In der retrospektiven, komparativen Real-World-Untersuchung mit 351 Patienten in den USA erzielten unter ERLEADA[®] signifikant mehr Patienten eine frühe und starke PSA Response $\geq 90\%$ als unter Enzalutamid.¹