

OGU Aktuell

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

2 / 2022

AUSTRIAN SUMMER SCHOOL (ASU)

**ESU Bootcamp Austria
am ASU 2022**

ASCO ANNUAL MEETING 2022

**Neue Erkenntnisse zum
Prostatakarzinom**

EAU 2022

**En-bloc-Resektion der Blase
Hype oder Zukunft?**



HAUPTTHEMA

Urogeriatrie



URO

DuTamsul®

Dutasterid Genericon®

Finasterid Genericon®

Tadalafil Genericon®

Tamsu® Genericon

Tamsulosin Genericon®

Doxazosin Genericon®

Sildenafil Genericon®

MULTIprosti®

LOGISCH

MULTIprosti® ist ein Nahrungsergänzungsmittel. © Olena Yakobchuk/Shutterstock.com, 2022_10_URO_1_DGU_01





© iecimager/f. Matern

S. Madersbacher, Wien

Liebe Leserinnen, liebe Leser!

Der demografische Wandel stellt unsere Gesellschaft, den Sozialstaat, die Wirtschaft, den Wohlstand, das Pensionssystem, die Gesundheitsversorgung der Bevölkerung im Allgemeinen und natürlich auch die urologische Versorgung vor sehr große Herausforderungen. Die nackten Daten unterstreichen die Relevanz des Themas: Die Zahl der über 80-Jährigen in Österreich (derzeit 414 000) wird, Prognosen zufolge, im Jahre 2030 auf 639 000 steigen und soll im Jahre 2060 die Millionengrenze erreichen. In etwa 30 Jahren wird jeder 8. Einwohner Österreichs älter als 80 Jahre sein. Es gibt Berechnungen, die zeigen, dass unser Fach durch diesen demografischen Wandel mit einer ca. 20%igen Zunahme der Zahl an Patienten in den nächsten 1 bis 2 Dekaden zu rechnen hat, mehr als andere Spezialgebiete.

Dieser Entwicklung diametral entgegen stehen, wenn man den Gesundheitsbereich betrachtet, die anlaufende Pensionierungswelle der Babyboomer-Generation, die sich ändernden Einstellungen zur Arbeit – der Wunsch nach Work-Life-Balance, nach Stundenreduktion – und die mangelnde Attraktivität des Pflegeberufes sowie des öffentlichen Gesundheitssektors im Allgemeinen. Prof. Fisch hat am DGU in ihrem Vortrag „Gemeinsam Zukunft gestalten“ im Rahmen des Plenums der Präsidentin eine PwC-Studie für Deutschland zitiert: im Jahr 2035 werden 1,8 Mio. Pflegestellen nicht besetzbar sein – ein Plus von 35%, d. h. jede dritte Stelle! Eine ähnliche Entwicklung muss auch für unser Land angenommen werden.

Sind wir Urologen auf diese Entwicklungen vorbereitet? Welche Maßnahmen sind erforderlich, damit wir gerüstet sind?

Zunächst brauchen wir eine solide wissenschaftliche Evidenz, d. h. klinische Daten, auch aus Österreich, um valide Schlussfolgerungen ziehen zu können. In manchen deutschen Bundesländern ist – nur um ein Beispiel zu nennen – ein einfaches geriatrisches Assessment bei jedem Patienten älter als 75 Jahre, der stationär aufgenommen wird, Pflicht. Zeigt sich dabei eine erhöhte „Frailty“, so muss der Patient – vor allem vor größeren chirurgischen Eingriffen – weiter evaluiert werden.

In den folgenden Artikeln werden einzelne Aspekte dieses vielschichtigen Themenkomplexes beleuchtet. **Prof. Köller** beschreibt verschiedene Aspekte von Frailty und Sakropenie mit besonderer Relevanz für unser Fach. Er zitiert eine Reihe von Studien, die zeigen, dass diese Frailty mit einem ungünstigen postoperativen Outcome assoziiert ist. Er schließt, dass die Erfassung und Graduierung von Frailty insbesondere auch vor urologischen Interventionen sinnvoll sind. **Prof. Wiedemann**, der Vorsitzende des AK Geriatrie der Deutschen Gesellschaft für Urologie, stellt den Wittener Harntrakt-Nebenwirkungsrechner vor und beschreibt eine in Deutschland durchgeführte Studie zur Lebensqualität von Dauerkatheterträgern. **Doz. Seklehner**, der Vorsitzende des AK für Endourologie und Steinerkrankungen, beschäftigt sich mit der Steintherapie bei betagten Patienten. Die Steintherapie ist auch bei diesen sicher, obgleich bei der Therapieentscheidung geriatrische Faktoren mitberücksichtigt werden sollten. **Dr. Eredics** unterstreicht die Rolle eines geriatrischen Assessments auch für nicht maligne Erkrankungen wie BPH/LUTS. Er zeigt Alternativen zum Dauerkatheter bei betagten,

gebrechlichen Patienten auf. Einen kaum diskutierten Aspekt beschreibt **Dr. Banner**, nämlich die letzte Lebensphase (EOL, end of life) von Patienten mit einem Prostatakarzinom. Er arbeitet auch eine Datenbank der ÖGK Wien mit über 1000 Patienten auf und beschreibt einige Aspekte der letzten 12 Lebensmonate. Im Interview zum Thema „Prostatakarzinom bei geriatrischen Patienten“ unterstreicht **Priv.-Doz. Dr. Bektic** die Differenzierung von biologischem und chronologischem Alter und erwähnt den G8-Screeningbogen als wertvolle Entscheidungshilfe. Er stellt verschiedene Therapieoptionen bei geriatrischen Patienten vor.

Was können wir als wissenschaftliche Fachgesellschaft bzw. als Urologen tun?

1. Ich denke, dass es ausreichend Evidenz für ein einfaches geriatrisches Assessment von betagten Patienten (z. B. 75+) gibt, die stationär aufgenommen werden und bei denen ein chirurgischer Eingriff notwendig ist (etwa mit dem G8-Fragebogen oder dem CSHA-Piktogramm). Diesbezüglich wäre eine Initiative der ÖGU zu überdenken.
2. Wir müssen wissenschaftliche Daten zu verschiedenen Aspekten der Urogerontologie generieren. Einige der Studien aus Österreich dazu werden in den folgenden Artikeln präsentiert, aber hier ist sicher noch viel Luft nach oben.
3. Der demografische Wandel gepaart mit der zunehmenden Verknappung der finanziellen und vor allem personellen Ressourcen (siehe PwC-Studie aus Deutschland) wird eine Diskussion zu Leistungseinschränkungen im Gesundheitssystem unumgänglich machen. Dies wird ältere Patienten in besonderem Maße betreffen, da hier das Risiko z. B. einer Übertherapie, aber auch einer Untertherapie besonders hoch ist. Darauf sollten wir als Urologen vorbereitet sein und uns in diesen Diskurs mit Vorschlägen aktiv einbringen. Dazu einige Gedanken (die man teilen mag oder auch nicht): keine RPE bei ISUP 1 ohne vorangegangene AS – Daten aus Deutschland zeigen nach wie vor eine sehr hohe Rate an Übertherapie beim lokoregionären PCa (bis zu 50%), Daten aus Österreich fehlen zu Gänze; keine Nierenteilresektion bei SRM (<3 cm) etwa bei Patienten 75+ ohne vorangegangene Phase eines „Watchful Waiting“, und dann nur bei positiver Biopsie. Keine TURP im elektiven Setting bei Patienten 75+ ohne Nachweis einer Obstruktion u. v. m.

Enden möchte ich mit einem Zitat von Viktor Hugo, das Prof. Fisch in der Rede auf der DGU angeführt: „**Die Zukunft hat viele Namen. Für die Schwachen ist sie das Unerreichbare. Für die Furchtsamen ist sie das Unbekannte. Für die Mutigen ist sie die Chance.**“ Seien wir mutig, stellen wir uns den Herausforderungen und bringen wir uns aktiv zum Wohle unserer Patienten ein.

Ich bedanke mich bei den Autoren dieses Hauptthemas sehr herzlich für ihr Engagement und ihre Zeit und wünsche den Lesern viel Spaß bei der Lektüre.

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

TRAU DICH HERAUSZUFORDERN

ZULASSUNG



PROSTATAKARZINOM

Erster PARP-Inhibitor bei metastasiertem kastrationsresistenten 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 69



UROGERIATRIE

- 3 Editorial**
Hauptthema Urogeriatrie
S. Madersbacher, Wien 
- 9 Gebrechlichkeit und Sarkopenie**
Geriatrische Aspekte in der Urologie – welche Instrumente sind hilfreich?
M. Köller, Wien 
- 12 Neues aus der deutschen Urogeriatrie**
Wittener Harntrakt-Nebenwirkungsrechner, katheterassoziierte Lebensqualität
A. Wiedemann, Witten 
- 16 ESWL, URS, PCNL**
Steinleiden im Alter
S. Seklehner, Baden 
- 19 Instrumentelle Therapie von LUTS/BPS beim geriatrischen Patienten und die Rolle des geriatrischen Assessments**
K. Eredics, Wien 
- 22 End of life am Beispiel des Prostatakarzinoms**
A. Banner, Wien
S. Madersbacher, Wien 
- 26 Prostatakarzinom bei geriatrischen Patienten**
„Entscheidend ist das biologische, nicht das chronologische Alter“
J. Bektic, Innsbruck 



AUS DER ÖGU

- 30 Die Seite des Präsidenten**
S. Krause, Linz 
- 31 Arbeitskreis der AssistenzärztInnen der Österreichischen Gesellschaft für Urologie (AAÖGU)**
Austrian Summer School (ASU):
ESU Bootcamp Austria am ASU 2022
D. Oswald, Salzburg 
- 34 Neues aus der Fortbildungskommission**
H. Fajkovic, Wien 

UROLOGIE IN ÖSTERREICH

- 36 Prim. Univ.-Prof. Dr. Walter Stackl (1948–2022)**
„Alle Patienten sollte man so behandeln, wie man seine Eltern behandeln würde“
Nachruf von C. Springer, Wien 
- 38 Ergebnisorientierung statt Prozessorientierung**
Wie die wertorientierte Gesundheitsversorgung die Herausforderungen unseres Gesundheitssystems bewältigen könnte
S. F. Shariat, Wien 
- 42 Studie sucht Patient – Patient sucht Studie**

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>



ASCO ANNUAL MEETING 2022

46 Neue Erkenntnisse zum Prostatakarzinom

F. Stoiber, Vöcklabruck



52 Neue Daten vom ASCO GU 2022

Highlights zum Nierenzellkarzinom

M. Schmidinger, Wien



**54 Urothelkarzinom:
 Neues Antikörper-Wirkstoff-Konjugat**

D. Niedersüß-Beke, Wien



EAU 2022

56 Testosteronsubstitution bei bestimmten Indikationen möglich

Pembrolizumab outperforms tyrosine kinase inhibitors in the adjuvant therapy of patients with high-risk renal cell carcinoma

E. Laukhtina, Wien
 S. F. Shariat, Wien



60 Prostatakarzinom: Diagnostik, Therapie und Forschung – was bringt die Zukunft?

„Bei Erstdiagnose werden wir künftig ein molekulargenetisches Tumorprofil erstellen“

I. Heidegger-Pircher



62 Hype oder Zukunft?

En-bloc-Resektion der Blase

S. Brönimann, Wien
 D. D'Andrea, Wien



65 Mehr als die Summe seiner Teile

Das urogenitale Mikrobiom

U. Lemberger, Wien



NEWS

35 Termine

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/impresum.

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.



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



Gebrechlichkeit und Sarkopenie

Geriatrische Aspekte in der Urologie – welche Instrumente sind hilfreich?

Das demografische Altern der Bevölkerung lässt auch in der Urologie die Fragestellung aufkommen, wie v. a. mit der steigenden Anzahl an geriatrischen Patienten zukünftig umgegangen werden muss. Einerseits stehen Ärzte vor der Herausforderung, den Grad an Gebrechlichkeit („frailty“) zu evaluieren, andererseits stellt sich die Frage, welche Maßnahmen vor Operationen von gebrechlichen und sarkopenen Patienten gesetzt werden können, um das Komplikationsrisiko gering zu halten.

Demografie und Charakteristika des geriatrischen Patienten

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) markiert das Lebensalter zwischen 60 und 65 Jahren als den Übergang ins „Alter“. Circa 20% der Bevölkerung in Mitteleuropa fallen in diese Alterskategorie. In den nächsten 40 Jahren wird dieser Anteil auf 30% anwachsen und der Anteil der über 80-Jährigen sich dabei verdoppeln. Der geriatrische Patient zeichnet sich durch 3 wesentliche Merkmale aus:¹

1. höheres Lebensalter (über 70 Jahre)
2. geriatritypische Multimorbidität
3. Gebrechlichkeit („frailty“)

Das, was der Volksmund als gebrechlich ansieht oder bezeichnet, hat auch durchaus seinen medizinischen Hintergrund. Fried et al. beschrieben erstmals vor 20 Jahren den Phänotyp von Gebrechlichkeit („frailty“). Diese Definition umfasst Menschen, die ungewollt Körpergewicht verlieren, eine langsame Gehgeschwindigkeit aufweisen, subjektiv rasch erschöpft und wenig körperlich aktiv sind und bei der Messung per Handkraft deutlich erniedrigte Werte zeigen. Beim Vorliegen von mindestens 3 dieser 5 Aspekte kann ein Patient als „frail“ bezeichnet werden.²

Gebrechlichkeit geht mit reduzierter Lebenserwartung einher, der Grad an

„frailty“ bestimmt natürlich auch die statistische Überlebenskurve. Mittlerweile haben sich zahlreiche Scores und Skalen zur Graduierung der „frailty“ etabliert. In der klinischen Praxis hat sich beispielsweise die klinische „Frailty“-Skala nach Rockwood sehr gut bewährt, die auch in einer deutschen Version verfügbar ist.^{3,4}

10% der über 65-Jährigen sind als gebrechlich einzustufen, die Prävalenz nimmt aber mit steigendem Alter sprunghaft zu. Bei näherer Betrachtung verschiedener „Frailty“-Indizes ist zu erkennen, dass diese die Kernkomponenten der Kraft und Ausdauer umfassen, denen die sogenannte Sarkopenie, der altersbedingte Muskelmasseverlust, zugrunde liegt.

Sarkopenie

Ab dem 50. Lebensjahr beginnt unser Organismus stetig an Muskelmasse zu verlieren. Der Verlust pro Zeiteinheit nimmt mit steigendem Alter zu und ab dem 70. Lebensjahr verliert man ca. 15% an Muskelmasse pro Lebensdekade. Die Muskulatur ist jenes Organ, das unsere Funktionalität vorrangig bestimmt, insbesondere im Hinblick auf die Mobilität. 55% der Skelettmuskulatur sitzen in den Beinen, die Muskulatur enthält rund 50% des Gesamtkörpergewichts. Sind es noch 10% der 65-Jährigen, die an Sarkopenie leiden, so steigt dieser Anteil bei den über 80-Jährigen auf mehr als die Hälfte der Personen.⁵ Die Ge-

KEYPOINTS

- Der Anteil älterer Patienten mit geriatrischen Syndromen nimmt demografisch bedingt auch besonders in der Urologie zu.
- Gebrechlichkeit („frailty“) ist mit höherer Mortalität, vermehrten Komplikationen und insbesondere auch urologischen Problemen assoziiert.
- Die Erfassung und die Graduierung von „frailty“ sind insbesondere auch vor urologischen Interventionen sinnvoll, um entsprechend ein interdisziplinäres Vorgehen zu planen.

nese der Sarkopenie ist multifaktoriell: Neben altersspezifischen degenerativen Veränderungen (Neuronenabbau, verringerte Durchblutung) und den hormonellen Umstellungen im Alter sind es vor allem Vitamin-D-Mangel, Eiweißmangel und chronische entzündliche Zustände, welche den Muskelmasseverlust vorantreiben. Die proinflammatorischen Zytokine Interleukin 6 und Tumor-Nekrose-Faktor α (TNF- α) gelten hier als Haupttrigger, die den Muskelabbau vorantreiben. Letztlich führt der Abbau an Muskelmasse zum Verlust von Kraft und Funktionalität. Dem Konsensus der europäischen Arbeitsgruppe für Sarkopenie folgend wurde ein Fragebogen – der SARC-F – entwickelt, um Sarkopenie rechtzeitig zu erkennen und entsprechende Maßnahmen einzuleiten. Die Hauptsäule dabei ist der Muskelaufbau durch Training, und hier stellt klassisches Krafttraining nach wie vor die effektivste Form dar. Muskelaufbau kann aber nur

erfolgen, wenn der Eiweißbedarf entsprechend gedeckt wird. Die Empfehlung für ältere Personen liegt bei täglich 1,0 bis 1,2 g Protein pro Kilogramm Körpergewicht. Bei Krankheit kann sich dieser tägliche Bedarf auf 1,5 g pro Kilogramm Körpergewicht erhöhen.⁶ Daneben ist auch eine adäquate Vitamin-D-Substitution unerlässlich, Vitamin D vermindert nicht nur das Risiko für Frakturen, sondern auch jenes für Stürze um bis zu 20%. Kraft und Funktionalität werden durch Vitamin-D-Substitution ebenso verbessert.⁷

Urologische Aspekte von Gebrechlichkeit und Sarkopenie

Eine retrospektive Studie mit rund 150 Patienten, die an einer urologischen Abteilung aufgenommen wurden, zeigte klar, dass der stärkste Vorhersagewert für die 1-Jahres-Sterblichkeit die Kategorisierung nach dem Grad der „frailty“ war.⁸ Eine rezente große Studie mit mehr als 50000 Frauen ergab ebenso eindeutig, dass nach einer Schlingenoperation die postoperativen Komplikationen sowie Infekte inner-

A	Fragen	Mögliche Antworten	Punkte
B	Hat sich die Nahrungsaufnahme in den letzten 3 Monaten aufgrund von Appetitverlust, Verdauungsproblemen, Kau- oder Schluckstörungen verschlechtert?	schwere Veränderung	0
		mittelschwere Veränderung	1
		keine Veränderung	2
C	Gewichtsverlust in den letzten 3 Monaten?	Gewichtsverlust > 3 kg	0
		weiß ich nicht	1
		Gewichtsverlust 1 bis 3 kg	2
		kein Gewichtsverlust	3
E	Mobilität?	an Bett und/oder Stuhl gebunden	0
		in der Lage aufzustehen, aber nicht das Haus zu verlassen	1
		verlässt das Haus	2
F	BMI? (Gewicht in kg)/(Größe in m ²)	BMI < 19	0
		BMI 19 bis 21	1
		BMI 21 bis < 23	2
		BMI ≥ 23	3
H	> 3 Medikamente täglich?	ja	0
		nein	1
P	Gesundheit im Vergleich zu gleichaltrigen Personen?	weniger gut	0
		weiß ich nicht	0,5
		gleich gut	1
		besser	2
	Alter	> 85	0
		80 bis 85	1
		< 80	2
Summe (0–17)			

Tab. 1: G8-Fragebogen (Cut-off bei ≤ 14 Punkten; adaptiert nach Rassam Y et al. 2020)¹³

COPD oder Pneumonie < 30 Tagen vor OP
Kongestive Herzinsuffizienz
Teilweise oder vollständige Pflegebedürftigkeit
Therapiebedürftige Hypertonie
Diabetes mellitus

Tab. 2: 5-item-Frailty-Index (5-iFI)¹⁴

halb der ersten 30 Tage deutlich mit dem Ausmaß der Gebrechlichkeit korrelierten.⁹ Eine Untersuchung an mehr als 500 Patienten mit Blasenüberaktivität zeigte, dass diese mehr mit dem Grad der Gebrechlichkeit und weniger mit dem Alter assoziiert ist.¹⁰ Rezidivierende Harnwegsinfekte treten im Alter häufiger bei gebrechlichen Patienten auf.¹¹ Die Wahrscheinlichkeit von postoperativen Komplikationen wird ebenso vom Ausmaß der „frailty“ bestimmt. Daher empfehlen schon viele Autoren und auch urologische Fachgesellschaften, entsprechende Assessments mit älteren Patienten durchzuführen, um Gebrechlichkeit und Funktionalität im physischen und psychischen Bereich zu erfassen. Als einfaches Screening-Werkzeug haben sich in der urologischen Fachliteratur beispielsweise der sogenannte „5-item-Frailty-Index“ (5-iFI) oder aber auch der sogenannte G8-Fragebogen („Geriatric 8 screening tool“) sehr bewährt.^{12, 13} Letzterer umfasst körperliches Assessment (Komorbiditäten, Polypharmazie, Ernährungsstatus) wie auch funktionelle Aspekte und neurokognitive Kapazität (Tab. 1) Bei einem Score ≤ 14 ist eine nähere interdisziplinäre geriatrische Evaluierung sinnvoll.¹³ Im 5-iFI werden neben der Pflegebedürftigkeit 4 Komorbiditäten erfasst (Tab. 2).¹⁴ Bei einem zunehmenden Patientenkollektiv höheren Alters werden wir letztlich in vielen Fachbereichen – chirurgisch wie auch konservativ – immer mehr die geriatrischen Aspekte und Komponenten erfassen und in unserem therapeutischen Planen und Handeln berücksichtigen müssen. Bei entsprechenden älteren Risikopatienten sind eine interdisziplinäre Zusammenarbeit und auch geriatrische Evaluierung und Vorbereitung vor operativen Eingriffen nicht nur empfehlenswert, sondern auch als erforderlichlich zu betrachten. ■

Autor:
Prim. Univ.-Prof. Dr. **Marcus Köller**
Abteilung für Akutgeriatrie
Wiener Gesundheitsverbund
Klinik Favoriten, Wien
E-Mail: marcus.koeller@gesundheitsverbund.at

■06

Literatur:

1 Sieber CC: The elderly patient-who is that? Internist 2007; 48(11): 1190, 1192-4 **2** Fried LP et al.: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; 56(3): 146-56 **3** Rockwood K et al.: A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005; 173(5): 489-95 **4** Deutsche Gesellschaft für Geriatrie e. V.: Klinische Frailty Skala. https://www.dggeriatrie.de/images/Bilder/PosterDownload/200331_DGG_Platat_A4_Clinical_Frailty_Scale_CFS.pdf; zuletzt aufgerufen am 1.9.2022 **5** von Haehling S et

al.: An overview of sarcopenia: facts and numbers on prevalence and clinical impact. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2010; 1(2): 129-33 **6** Köller M: Sarcopenia-a geriatric pandemic: a narrative review. Wien Med Wochenschr 2022; doi: 10.1007/s10354-022-00927-0 **7** Bischoff-Ferrari HA et al.: Effects of vitamin D, omega-3 fatty acids, and a simple home strength exercise program on fall prevention: the DO-HEALTH randomized clinical trial. Am J Clin Nutr 2022; 115(5): 1311-21 **8** Eredics K et al.: The future of urology: nonagenarians admitted to a urological ward. World J Urol 2021; 39(9): 3671-6 **9** Van Kuiken ME et al.: Frailty is associated with an increased risk of complications and need for repeat procedures after sling surgery in older adults. J Urol 2022; 207(6): 1276-84 **10** Song S et al.: The association between frailty and detrusor overactivity in older adults. NeuroUrol Urodyn 2020; 39(5): 1584-91 **11** Tang M et al.: Recurrent urinary tract infections are associated with frailty in older adults. Urology 2019; 123: 24-7 **12** Shahait M et al.: A 5-item frailty index for predicting morbidity and mortality after radical prostatectomy: an analysis of the Ameri-

can College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program Database. J Endourol 2021; 35(4): 483-9 **13** Rassam Y et al.: [The G8 questionnaire as a geriatric screening tool in urooncology]. Aktuelle Urol 2020; 51(1): 36-41 **14** Subramaniam S et al.: New 5-factor modified frailty index using American College of Surgeons NSQIP data. J Am Coll Surg 2018; 226(2): 173-81

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

1A PHARMA



Neues aus der deutschen Urogeriatrie

Wittener Harntrakt-Nebenwirkungsrechner, katheterassoziierte Lebensqualität

Zur besseren urologischen Betreuung geriatrischer Patienten gibt es nun ein neues Tool und eine spannende Studie. So hilft der Wittener Harntrakt-Nebenwirkungsrechner bei der Bewertung des bestehenden Risikos für Harntraktnebenwirkungen harntaktferner Medikamente. Und eine Studie zeigt die Lebensqualität bei der Anwendung von Kathetern in lebenslanger Intention, wobei bei Frauen die Wahl des Kathetertyps einen Unterschied macht.

Geriatrische Urologie ist – entgegen der weitläufigen Meinung – eben nicht die „vorsichtige“ Anwendung der bewährten diagnostischen oder therapeutischen Methoden an Hochbetagten. Geschuldet der besonderen Vulnerabilität des geriatrischen Patienten mit seinen typischen vielschichtigen Problemen und in Kenntnis der Bedrohung durch Autonomieverlust und Selbsthilfestatus rücken dabei Themen wie Harninkontinenz, kognitiver Abbau, Immobilität, Polypharmazie und Multimorbidität in den Vordergrund. Zur kompetenten, berufspolitisch überlebenswichtigen und medizinisch sowie demografisch gebotenen kompetenten Betreuung geriatrischer Patienten in der Urologie gehören die Erfassung von Funktionszuständen mit Assessments und die uns Urologen häufig fremde Anwendung pharmakologischer Kenntnisse in Bezug auf urologische Belange. Zu beiden Themen liegen neue Arbeiten aus der deutschen Urogeriatrie vor, die hier im Folgenden vorgestellt werden sollen:

Der Wittener Harntrakt-Nebenwirkungsrechner

In der Geriatrie weit verbreitet sind sogenannte „PIM-Listen“. Hierbei handelt es sich um mehr oder weniger strukturierte Listen von Medikamenten, die bei einer bestimmten Altersgruppe (z.B. Priskusliste)¹ nicht verordnet werden sollten oder die ein bestimmtes Nebenwirkungspotenzial besitzen (z.B. „anticholinergic burden scale“).² Bisher fehlte jedoch in der Land-

schaft eine systematische Erfassung von Harntraktnebenwirkungen harntaktferner Medikamente. So ist zwar seit Langem bekannt, dass etwa trizyklische Antidepressiva oder Opiate über ihre anticholinerge Wirkung eine Blasenentleerungsstörung induzieren bzw. befördern können, eine systematische Aufstellung mit einer Bewertung des bestehenden Risikos lag jedoch bisher nicht vor.

Abhilfe schafft der „Wittener Harntrakt-Nebenwirkungsrechner“, der sich genau dieser Thematik widmet.³ Die Autoren fahndeten in einem ersten Schritt nach der Nennung von Harntraktnebenwirkungen in Datenbanken wie der „Roten Liste“, der ABDA-Apotheken-Datenbank oder dem EMA-Register. Hier wurden alle Substanzen mit der Nennung von Harntraktnebenwirkungen, angefangen bei „Hemmung der Blasenfunktion“ über „Stimulation der Blasenfunktion“, Pollakisurie, Polyurie, Hämaturie bis hin zur Stein- oder Infektauslösung, erfasst. In einem zweiten Schritt erfolgte die Suche nach der Erwähnung einer solchen Nebenwirkung in der wissenschaftlichen Literatur in Medline. Je nach Wertigkeit der die Harntraktnebenwirkung nennenden Publikation wurden 1 Punkt (Kasistik), 2 Punkte (Fallsammlung) oder 3 Punkte (RCT oder Metaanalyse) vergeben. Zusammen mit dem für die Nennung der Harntraktnebenwirkung in Datenbanken vergebenen einen Punkt ergibt sich daraus der „Theoriescore“ von maximal 4 Punkten. In einem dritten Schritt erfolgte eine Befragung von Experten, die sich aus den rele-

KEYPOINTS

- Zur Einschätzung und Detektion von Harntraktnebenwirkungen harntaktferner Medikamente steht der „Wittener Harntrakt-Nebenwirkungsscore“ zur Verfügung (www.harntrakt.de).
- Die katheterassoziierte Lebensqualität bei Kathetertägern in lebenslanger Intention ist mit median 4,4 von 5 Punkten nur moderat eingeschränkt.
- Generell unterscheidet sich die Lebensqualität hinsichtlich des Kathetertyps nicht, jedoch wird von Frauen mit SPK im Vergleich mit DK eine signifikant schlechtere Lebensqualität angegeben. Ursache ist der persistierende transurethrale Urinverlust mit den Folgen Nässe, Geruch und soziale Einschränkungen.
- Eine Ventilversorgung eines Katheters bringt hinsichtlich der katheterassoziierten Lebensqualität keine Vorteile.
- Eine Katheterversorgung führt nicht – wie bisher angenommen – zu einem vermehrten Auftreten von Stürzen.
- Die Sturzinzidenz ist auch bei ventilversorgten Patienten nicht niedriger als bei dauerabgeleiteten Kathetertägern.

vanten Arbeitskreisen der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie („Arbeitsgruppe Harninkontinenz“) bzw. Urologie („Arbeitskreis geriatrische Urologie“) und den Leitern der Beckenbodenzentren der Deutschen Kontinenzgesellschaft rekrutierten.

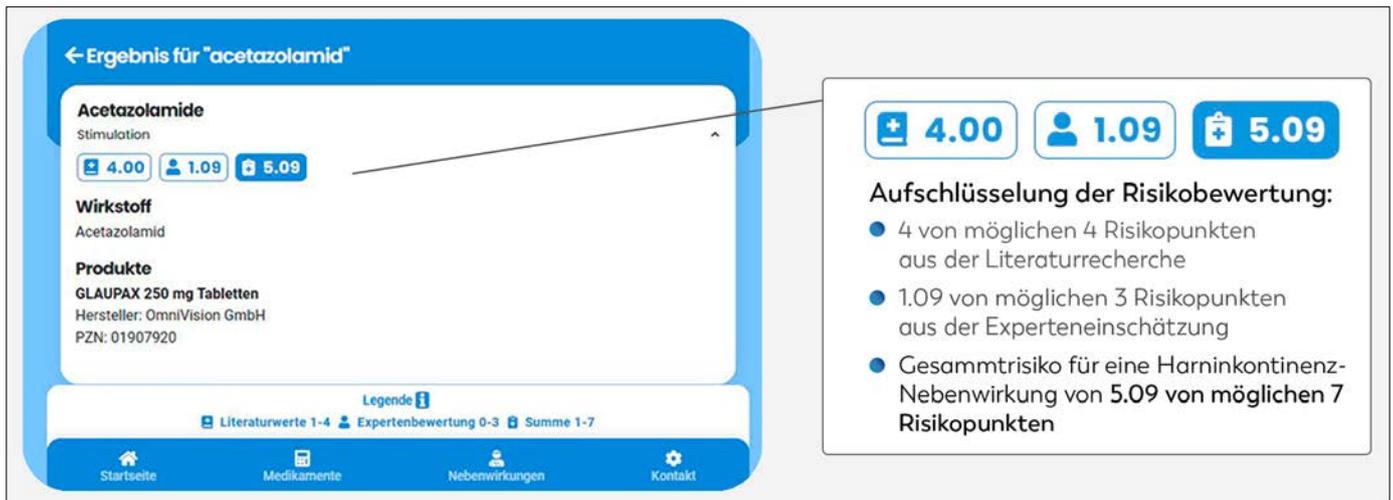


Abb. 1: Acetazolamid wird als Substanz mit Stimulation der Harnblase angegeben. Diese Harntraktnebenwirkung wird in Datenbanken (1 Punkt) und in RCTs (3 Punkte) erwähnt, es ergibt sich ein „Theoriescore“ von 4 Punkten. 33 Experten haben das Risiko mit 1,09 von 3 möglichen Punkten bewertet, sodass sich ein Gesamt-Risiko-Score von 5,09 von 7 Punkten ergibt. Acetazolamid ist ein Diuretikum aus der Gruppe der Carboanhydrasehemmer, das in der Ophthalmologie zur Senkung des Augeninnendruckes bei Glaukom angewendet wird

Sie bewerteten das Risiko für die Auslösung von Harntraktnebenwirkungen der identifizierten Substanzen mit 0 Punkten („noch nie gesehen, eher nicht relevant“), 2 Punkten („gelegentlich gesehen, möglicherweise relevant“) oder 3 Punkten („häufig gesehen, wahrscheinlich relevant“). Diese Bewertung ergab gemittelt den „Praxisscore“, der zusammen mit dem „Theoriescore“ die Gesamt-Risikobewertung ergab. Mit Unterstützung der Firma Dr. Pflieger in Bamberg entstand aus der so geschaffenen Datenbank eine browsergestützte Anwendung, die eine Suche nach Nebenwirkung oder Substanz (Handelsname oder generischer Name) erlaubt (Abb. 1). Er ist über www.hartrakt.de zu erreichen und kann beispielsweise auf dem Homescreen des Smartphones als Favorit abgelegt werden.

Limitationen des Projektes sind, dass manche Substanzen Harntraktnebenwirkungen entfalten, ohne dass diese in Datenbanken auftauchen, sodass sie auch nicht in die Systematik des Harntrakt-Nebenwirkungsrechners eingehen: Herceptin als Antikörper in der Therapie des Mammakarzinoms kann laut Basisbroschüre genau wie Docetaxel ausgeprägte Restharnbildungen verursachen, die jedoch nur als „häufige“ Nebenwirkung unter „intestinaler Polyneuropathie“ verklausuliert genannt werden. Interessant ist auch der Aspekt, dass – geschuldet den unterschiedlichen Zulassungsstudien – bei Substanzen, die in verschiedenen Indikationen zugelassen worden sind, durchaus konträre Harntraktnebenwirkungen genannt

werden: So taucht bei Duloxetin je nach Indikation als Antidepressivum oder zur Therapie der weiblichen Belastungsharninkontinenz sowohl die Hemmung als auch die Stimulation der Blase auf.

Die Autoren hoffen, dass es gerade in komplizierten Fällen von Blasen- oder Beckenbodenfunktionsstörungen unter Zuhilfenahme des Harntraktrechners auf dem Smartphone in der Kitteltasche möglich ist, das bisher nicht systematisch erfasste Thema von Harntraktnebenwirkungen harntakterferner Medikamente in die medizinische Diskussion einfließen zu lassen und unter Umständen als Ausgangspunkt für eine Intervention im Sinne einer Dosisreduktion oder eines Präparatwechsels zu nehmen.

Katheterassoziierte Lebensqualität (LQ)

Es gehört zu den Anachronismen der Urologie, dass vor der Entscheidung für eine lebenslange Katheterableitung eines Patienten, etwa wegen einer nicht anders zu therapierenden Blasenentleerungsstörung oder einer Harninkontinenz, zwar über die Differenzialindikation transurethraler Dauerkatheter (DK) vs. suprapubischen Katheter (SPK), die Risiken der Anlage und die Notwendigkeit bzw. die Umstände der erforderlichen Wechsel, nicht aber über die Folgen für die LQ aufgeklärt wird. Was hat der Patient zu erwarten? Was ist mit Kleidung? Mit Sexualität, Nässe, Geruch, Infekten? Diese Aspekte sind

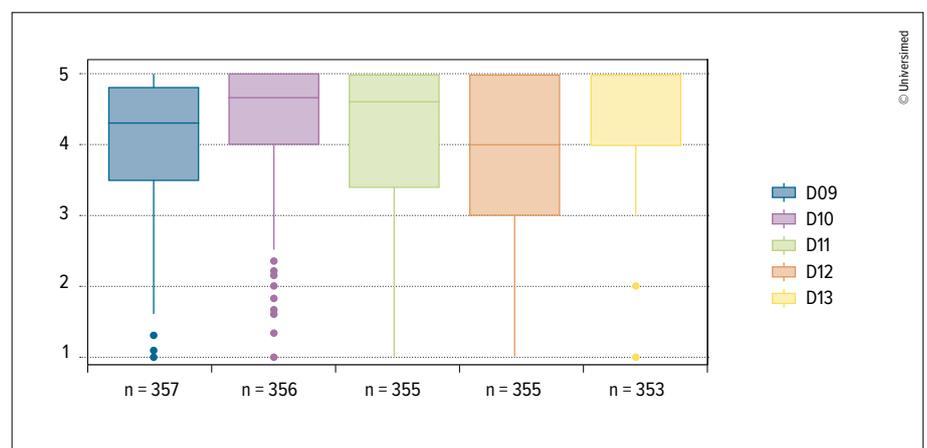


Abb. 2: LQ bei 357 dauerabgeleiteten Katheterträgern (Domäne 09 = Kathetermanagementprobleme, 10 = interpersonelle Probleme, 11 = psychosoziale Probleme, 12 = katheterassoziierte LQ, 13 = Haut/Schleimhautprobleme)

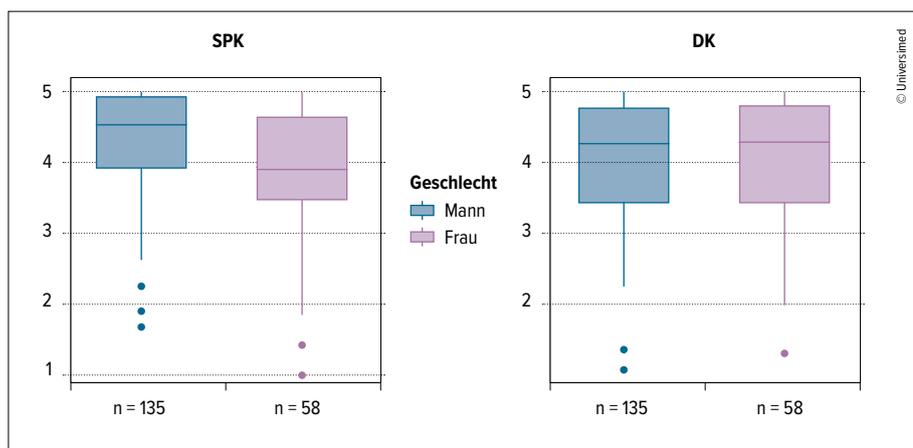


Abb. 3: Katheterassoziierte LQ bei männlichen (blau) und weiblichen Katheträgern (violett)

schier unbekannt. Dabei hat schon von 10 Jahren eine US-amerikanische Pflegewissenschaftlerin, Mary Wilde, ein spezifisches Assessment zu dieser Fragestellung vorgelegt. Sie hat dieses Assessment an zwei kleinen Validierungsstudien mit knapp 50 Patienten angewendet, seitdem schlummert die Fragebatterie aus 26 Fragen in 5 Domänen in den Archiven.

Erstmals hat nun der Arbeitskreis (AK) „Geriatrische Urologie“ der DGU das genannte Assessment bei 427 Patienten mit Katheter in lebenslanger Intention angewandt.⁴ Zumeist im Rahmen eines Katheterwechsels wurde es diesen Patienten, von denen 70 eine Ventilversorgung hatten, von den AK-Mitgliedern vorgelegt. Alle 26 Fragen sind in diesem Assessment so ausgelegt, dass eine maximale Einschränkung der katheterassoziierten LQ mit einem Punktwert von 1, eine ungestörte LQ mit 5 Punkten bewertet wird. Es

ergab sich mit einem medianen Punktwert von 4,4 bei allen Patienten mit einem Katheter in lebenslanger Intention eine nur moderat eingeschränkte LQ. Auf Domänenebene wurden jedoch die Domänen „Kathetermanagementprobleme“ und „allgemeine Lebensqualität“ mit schlechteren Scores bewertet (Abb. 2). Hier war insbesondere bei den Fragen nach Angst vor Undichtigkeit, Geruch, Nässe und Harnwegsinfektionen eine unterdurchschnittliche Bewertung der LQ zu verzeichnen. Auch die Sorge betreffend schmerzhafte Katheterwechsel, Probleme bei der Kleidungswahl, die Sorge, das Leben nicht ungestört genießen zu können, wurden mit unterdurchschnittlichen LQ-Scores belegt. Der Kathetertyp (SPK vs. transurethralen DK) zeigte mit nahezu identischen Scores für alle Patienten keinen Unterschied bei der Bewertung der jeweiligen LQ. Allerdings zeigten Frauen

mit SPK im Chi-Square-Test eine signifikant schlechtere LQ als Männer mit SPK. Bei Trägern eines transurethralen DK war dieser Effekt nicht zu verzeichnen (Abb. 3). Grund hierfür sind die Items, die bei Frauen einen persistierenden Urinverlust transurethral anzeigen. Die katheterassoziierte LQ wird statistisch signifikant besser bewertet, wenn Immobilität der Grund für die lebenslange Katheterableitung ist, jüngere Patienten (<70 Jahren) mit Katheter bewerten diese insgesamt schlechter als ältere Patienten. Unter den 427 Patienten fanden sich 70 mit einer Ventilversorgung. Diese wurde von den rekrutierenden Urologen signifikant häufiger (73,5%; $p=0,003$) bei einer Blasenentleerungsstörung als bei einer Inkontinenz oder anderen Indikation eingesetzt, ebenso signifikant häufiger bei einem SPK als bei einem transurethralen DK (73,4%, $p=0,005$).

Der Vergleich der 357 abgeleiteten Patienten mit 70 ventilversorgten Patienten offenbart, dass es keinen Unterschied in der katheterassoziierten LQ gibt – weder bei allen Patienten noch bei der separaten Betrachtung von Männern und Frauen noch unterschieden nach Katheterart (Abb. 4). Die unterschiedliche Bewertung der Einzelitems zeigt dabei die Probleme der jeweiligen Versorgungsform: Ventilversorgte Patienten geben statistisch signifikant eine schlechtere Bewertung der „Urinverlust-Items“ an; abgeleitete Patienten stimmen häufiger der Aussage zu, dass belastende Schmerzen auftreten. In einer ergänzenden Frage hatten die AK-Mitglieder nach Stürzen als typisches geriatrisches Problemfeld im letzten Jahr insgesamt und wegen des Katheters im Besonderen gefragt. Die Stürzhäufigkeit wurde bei allen Patienten mit 14,8% für mindestens einen Sturz im letzten Jahr angegeben und liegt dabei in dem Bereich, der auch in der Literatur für ambulante Patienten über 70 Jahre angegeben wird.⁵ Wegen des Katheters waren nach Selbstauskunft jedoch nur 0,6% der Patienten gestürzt – mit nahezu identischer Sturzinzidenz bei DK, SPK, mit Ventil oder Dauerableitung.

Zusammenfassend konnte daher weltweit erstmalig vom Standpunkt der katheterassoziierten LQ dargestellt werden, dass die mit einem validierten Assessment gemessene LQ insgesamt nur moderat eingeschränkt ist, dass Frauen mit SPK wegen

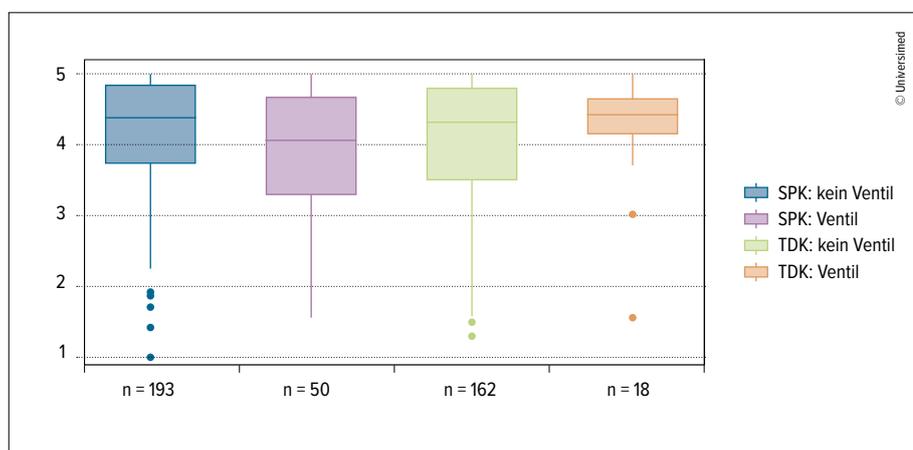


Abb. 4: Katheterassoziierte LQ je nach Katheterart und Ableitungsform: blau: SPK, abgeleitet, violett: SPK, ventilversorgt, grün: transurethraler Dauerkatheter, abgeleitet, orange: transurethraler Dauerkatheter, ventilversorgt (Unterschiede nicht signifikant)

Definition Urogeriatrie

Der geriatrische Patient wird von der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie, der Deutschen Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie sowie von der Bundes-Arbeitsgemeinschaft geriatrischer Einrichtungen als über 70-jährig und multimorbid oder über 80-jährig definiert. Dabei sei das numerische Alter nicht zielführend, sondern die alterstypische Multimorbidität, die spätestens bei dem über 80-jährigen, vulnerablen Patienten zu einer Bedrohungslage im Hinblick auf Chronifizierung und Autonomieverlust führt. Zu den geriatrischen Hauptthemen gehören 5 mit „I“ beginnende Bereiche: Immobilität, Instabilität (im Sinne von Sturzneigung), Irritabilität (im Sinne von kognitiven Defiziten, Delir), Inkontinenz und die iatrogene Schädigung. Besonders häufig sind in der geriatrischen Urologie zusätzlich zu den genannten Bereichen auch Aspekte der Harnwegsinfektion, der Prostataerkrankungen, altersassoziierter Tumoren, Sexualstörungen, die Urolithiasis und Einschränkungen der Nierenfunktion bis hin zur Transplantation. Die Urogeriatrie bearbeitet dabei zwei Hauptarbeitsfelder:

1. die genannten geriatrischen Hauptthemen bei urologischen Patienten und
2. Altersveränderungen und die genannten typischen Erkrankungen des Harntraktes bei Hochbetagten und deren Folgen im und jenseits des Harntraktes

Im Einzelnen lassen sich dabei beispielhaft folgende Themenfelder abgrenzen:

Ad 1:

- Immobilität: Indikation, Durchführung, Folgen und Alternativen zur Harnblasenlangzeitdrainage
- Instabilität/Sturzneigung: Einflüsse und Folgen von Operationen und medikamentösen Therapien auf urologischem Sektor, Drangsymptomatik (OAB)
- Irritabilität/Kognition: Veränderungen der Kognition nach urologischen Eingriffen und unter urologischer medikamentöser Therapie
- Harninkontinenz: Besonderheiten der Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Harninkontinenz bei Hochbetagten und deren Einflüsse auf den Selbstbestimmungsgrad, die Mobilität und Lebensqualität
- iatrogene Schädigung: Einflüsse der nichturologischen und urologischen Medikation/Komedikation auf den Harntrakt und andere Organsysteme

Ad 2:

- Besonderheiten bei Ursachen, Diagnostik und Therapie von Blasenfunktionsstörungen wie z.B. der Blasenatonie bei Hochbetagten
- Symptom „Makrohämaturie“, z. B. auch als Ausdruck von Medikamentenfolgen und Medikamenteninteraktionen im Spannungsfeld zwischen Blutverdünnung und Harntrakt-Risikofaktoren wie Blasenentleerungsstörungen, Infektionen, anatomischen Harntraktveränderungen, z. B. beim benignen Prostatasyndrom und anderen
- Ergebnisse, Folgen und besondere Nebenerscheinungen von Operationen auf urologischem Fachgebiet bei Hochbetagten
- Sinnhaftigkeit und Nutzen von verschiedenen Assessments bei urologischen Patienten
- Nebenwirkungen und Folgen von etablierten urologischen Behandlungsmethoden bei Hochbetagten im Vergleich mit Jüngeren
- Die Uro-Geriatrie bewegt sich dabei im Grenzbereich von Urologie und Geriatrie und kümmert sich im Hinblick auf die demografische Entwicklung und die besonders in der Urologie zu erwartende Zunahme altersbedingter Erkrankungen auf urologischem Sektor um eine fachübergreifende Herangehensweise an diese Erkrankungen. Sie importiert geriatrische Methoden in die Urologie und exportiert urologisches Know-how bei Erkrankungen des Harntraktes in die Geriatrie und andere Fachrichtungen.

Autoren: Wiedemann A^{1,2}, Gleisner J³, Karstedt H⁴, Stein J⁵, Otto U⁶ für den Arbeitskreis Geriatrische Urologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie
¹ Ev. Krankenhaus Witten, gGmbH, ² Lehrstuhl für Geriatrie, Universität Witten/Herdecke, ³ Urologische Gemeinschaftspraxis Wuppertal, ⁴ Urologische Gemeinschaftspraxis Gelsenkirchen, ⁵ Urologische Abteilung, Klinikum Region Hannover GmbH, ⁶ Klinik Quellental, Bad Wildungen

Korrespondenz: Prof. Dr. med. Andreas Wiedemann

des persistierenden Urinverlustes bei einem SPK eine schlechtere LQ als unter einem transurethralen DK angeben, dass die Akzeptanz bei der Indikation „Immobilität“ am besten ist und dass sie bei jüngeren Patienten schlechter ist als bei älteren. Auch scheint eine Ventilversorgung keinen Vorteil bezüglich der katheterassoziierten LQ zu bringen. Das Dogma, dass eine Katheterversorgung zu mehr Stürzen führt, kann nach den vorliegenden Daten nicht aufrechterhalten werden. ■

Autor:

Prof. Dr. med. **Andreas Wiedemann**
 Chefarzt der Urologischen Klinik
 1. Vorsitzender der Deutschen Kontinenz
 Gesellschaft e. V.
 Arzt für Urologie, spezielle urologische Chirurgie,
 Andrologie und medikamentöse Tumorthapie
 Lehrstuhl für Geriatrie
 der Universität Witten/Herdecke
 Ev. Krankenhaus Witten
 E-Mail: awiedemann@evk-witten.de

Literatur:

1 Holt S et al.: Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. Dtsch Arztebl Int 2010; 107(31-32): 543-51 **2** Boustani M et al.: A gero-informatics tool to enhance the care of hospitalized older adults with cognitive impairment. Clin Interv Aging 2007; 2(2): 247-53 **3** Wiedemann A et al.: [Adverse drug reaction affecting the urinary tract - the Witten urinary tract adverse reaction score]. Aktuelle Urol 2021; 52(5) 481-9 **4** Wiedemann A et al.: [Quality of life for wearers of a suprapubic or transurethral bladder catheter as lifelong permanent care.] Der Urologe 2022; 61: 18-30 **5** Gazibara T et al.: Falls, risk factors and fear of falling among persons older than 65 years of age. Psychogeriatrics 2017; 17(4): 215-23

■06



ESWL, URS, PCNL

Steinleiden im Alter

Urolithiasis kann in jedem Alter auftreten, sowohl bei Kleinkindern als auch bei Hochbetagten. Wenngleich die Inzidenz und Prävalenz der Steinerkrankung in hohen Altersgruppen geringer sind als im mittleren Lebensalter, so wird der Anteil an geriatrischen Steinpatienten aufgrund des demografischen Wandels größer und damit klinisch relevanter.

Geriatrische Steinpatienten unterscheiden sich von jüngeren Erwachsenen oder gar Kindern. Es bestehen relevante Unterschiede in verschiedenen Altersgruppen bezüglich der renalen Exkretion lithogener Faktoren und konsekutiv in der jeweiligen Steinzusammensetzung.^{1,2} Ein geriatrischer Steinpatient ist somit nicht zwangsläufig, simplifiziert ausgedrückt, ein gealterter Rezidivsteinbildner. Zwar rückt die geriatrische Urologie vermehrt in den akademischen Fokus, dennoch ist die bisher publizierte Datenlage bezüglich Steinerkrankung und Steintherapie limitiert.

In der folgenden Arbeit möchte ich auf Besonderheiten bei geriatrischen Steinpatienten hinweisen sowie ein Hauptaugenmerk auf die Interventionsmöglichkeiten legen.

Geriatrische Patienten mit obstruktiver Urolithiasis

Klinisch präsentieren sich ältere Patienten häufiger mit atypischen Symptomen als jüngere Patienten.² Typische Beschwerden bei obstruktiver Ureterolithiasis sind kolikartige Schmerzen. Bei älteren Patienten können eine nicht exakt identifizierbare Lokalität (oft interpretiert als gastrointestinale Symptome) oder auch atypische Schmerzen oder gar das Fehlen eines relevanten Schmerzaspekts die Verdachtsdiagnose eines Steines erschweren.^{1,2} In einer Analyse von 1590 Patienten, die wegen akuter obstruktiver Urolithiasis in einem Krankenhaus vorstellig wurden, präsentierten sich 94% der 18- bis 24-jährigen Patienten mit klassischer Nierenkolik, jedoch nur 73% der über 70-Jährigen ($p < 0,001$).¹ Dies führte

dazu, dass ältere Patienten häufiger im stationären Setting geführt und abgeklärt werden als jüngere ($p < 0,0001$).¹

Zusätzlich können geriatrische Patienten signifikant größere Steinlasten haben als junge Erwachsene (vermehrte Anzahl an Nierensteinen, größere Durchmesser, vermehrt Ausgusssteine).¹

Somit kann nicht nur die initiale Diagnostik bei geriatrischen Patienten erschwert sein – eine größere Steinlast kann die Therapiefindung zusätzlich beeinflussen. Weiters darf man nicht außer Acht lassen, dass geriatrische Menschen meist vermehrt Komorbiditäten und Komedikationen aufweisen, die einen immanenten Einfluss auf Interventionen haben können.

Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL)

Die ESWL ist bekanntermaßen die komplikationsärmere Alternative zur endourologischen Steinsanierung.³ Ältere Patienten nehmen aber zu einem beträchtlichen Anteil orale Antikoagulanzen, unter denen eine ESWL (sowie eine „percutaneous nephrolithotomy“; PCNL) nicht durchgeführt werden soll.³ In der Literatur gibt es Hinweise, dass spontane Abgänge bei Älteren unwahrscheinlicher sind als bei jüngeren Patienten.² Zusätzlich wurde ein erhöhtes Infektionsrisiko bei Älteren nach ESWL bemerkt. Das Alter war ein unabhängiger Prädiktor für eine Post-ESWL-Bakteriurie (OR=2,48 bei ≥ 65 Jahren, $p=0,046$).⁴ Bei der Planung einer ESWL sollte auch berücksichtigt werden, dass ältere Patienten vermehrt Harnsäuresteine haben als jüngere.¹ Dies führt dazu, dass die Steine bei der ESWL zwar

KEYPOINTS

- Geriatrische Steinpatienten haben steinassoziierte Spezifika und präsentieren sich häufiger mit atypischen Beschwerden bei obstruktiver Uropathie.
- ESWL ist eventuell mit geringeren Steinfreiheitsraten und höheren Komplikationsraten als bei Jüngeren verbunden.
- Semirigide/flexible Ureteroskopien/Ureterorenoskopien können geriatrischen Patienten sicher und effektiv angeboten werden.
- Perkutane Nephrolitholaxien sind bei entsprechender Patientenselektion, bei Indikation und entsprechendem Instrumentarium eine sichere und effektive Therapieoption.
- Oft ist das Alter per se nicht der limitierende Faktor, sondern Komorbiditäten und Komedikationen.

mittels Ultraschall, nicht aber mittels Nativröntgen dargestellt werden können. Philippou et al. analysierten die Ergebnisse nach ESWL bei 137 Patienten ≥ 70 Jahre.⁵ Durchschnittlich waren zwei ESWL-Behandlungen nötig, um bei 65,9% der Harnleitersteine und bei 62,4% der Nierensteine Steinfreiheit zu erreichen. Von den ESWL-Versagern benötigten 27,7% eine weiterführende Ureterorenoskopie (URS) oder PCNL. Bei den restlichen Patienten konnte wegen Komorbiditäten keine weitere Therapie durchgeführt werden.⁵ Ozer et al. publizierten eine Steinfreiheitsrate („stone-free rate“; SFR) von 61,4% bei ≥ 65 -Jährigen ($n=158$) nach ESWL bei Nierensteinen mit vergleichbaren Komplikationsraten wie bei jüngeren Patienten ($p=0,99$).⁶



Harninkontinenz individuell therapieren

Ureterorenoskopie (URS)

Offene Operationen, aber auch laparoskopische/robotisch assistierte Eingriffe stellen häufig eine relevante Belastung für alte Patienten mit entsprechenden Komorbiditäten dar. Diese Belastung scheint jedoch von untergeordneter Bedeutung für die endourologische Steinsanierung mittels semirigid oder flexibler Spiegelung des oberen Harntaktes zu sein, wie in mehreren Arbeiten gezeigt werden konnte.⁷⁻¹² Cakici et al. verglichen die Effektivität und Sicherheit der flexiblen URS bei einer Gruppe mit durchschnittlich 67 Jahren (n=291) mit einer von 42 Jahren (n=1459).⁷ Steinlage innerhalb der Niere und Anzahl der Steine waren vergleichbar, die Steine waren bei den älteren Patienten aber größer (16,2mm vs. 14,5mm, $p < 0,001$). Die Steinfreiheitsraten waren in beiden Gruppen vergleichbar ($p = 0,77$). Auch die Komplikationsrate differierte nicht statistisch signifikant ($p = 0,85$). In univariaten Regressionsanalysen waren Alter ($p = 0,28$) und ASA (American Society of Anesthesiologists)-Scores ($p = 0,94$) keine Prädiktoren für Komplikationen. Emilian et al. verglichen über 80-Jährige (n=95) mit einer jüngeren Kohorte (n=78, Durchschnittsalter 44 Jahre).⁸ Die Steingröße (12,7mm vs. 13,4mm, $p = 0,6$) und die Anzahl der Steine unterschieden sich nicht in beiden Kohorten. Relevante Unterschiede zuungunsten der Älteren fanden sich aber in der Steinlage (50% Uretersteine bei >80-Jährigen vs. 26,7% bei den Jüngeren, $p = 0,003$) sowie in den Komorbiditäten.

Die flexible URS konnte aber in beiden Gruppen sicher durchgeführt werden, die intraoperativen ($p = 0,17$) und postoperativen Komplikationsraten ($p = 0,68$) waren vergleichbar. Ältere Patienten benötigten aber wegen anästhesiologischer Gründe deutlich längere OP-Zeiten (103 vs. 74 Minuten, $p = 0,0001$) sowie einen längeren stationären Aufenthalt (2,9 vs. 1,7 Tage, $p = 0,001$). Die Steinfreiheitsraten differierten ebenso nicht signifikant (67,5% vs. 71,4%, $p > 0,05$).⁸

Perkutane Nephrolitholapaxie (PCNL)

Auch bei der perkutanen Steinsanierung liegen nun einige Arbeiten vor, die von der Durchführbarkeit dieser invasivsten endourologischen Steinsanierungsmethode bei alten Patienten berichten.¹³⁻¹⁵ Rezent publizierten Haberal et al. SFR und Komplikationsraten bei 8191 PCNL in verschiedenen Altersgruppen.¹³ Die Komplikationsraten waren nicht alters-, sondern lediglich steinvolumenabhängig. Die Komplikationsraten (inklusive Bluttransfusionen, Harnwegsinfekte) waren selbst bei der Kohorte der über 80-Jährigen nicht größer als bei jüngeren ($p > 0,05$).

Bei über 80-Jährigen ermittelten Morganstern et al. bei der PCNL vergleichbare SFR wie bei unter 65-Jährigen (78% vs. 82%, $p = 0,23$).¹⁴ Bei entsprechend vorsichtiger Patienten-



Inkontan

Alles unter Kontrolle

- Harndrang unter Kontrolle
- Dosierung unter Kontrolle
- Nebenwirkungen unter Kontrolle



Wirkstoff: Trosipiumchlorid
 * Meist verordnetes Produkt nach Einheiten im Markt Österreich
 Insight Health G04D Urologische Inkontinenzpräparate MAT 06/2022

Medizin zum wieder Wohlfühlen

selektion wurden auch keine erhöhten Komplikationsraten bei über 80-Jährigen bemerkt.¹⁴

In heimischen Kliniken wird die PCNL meist in Allgemeinnarkose durchgeführt. Einige randomisierte Arbeiten berichten, dass PCNL auch in Spinalanästhesie mit vergleichbaren Ergebnissen durchgeführt werden können.^{16,17} Dies könnte in ausgewählten Fällen eine Indikationserweiterung hin zu älteren Patientengruppen darstellen. Eine indische Klinik verglich die PCNL bei über 65-Jährigen in Spinalanästhesie mit einer jüngeren und gesünderen Kohorte.¹⁵ Sie fanden keine signifikanten Unterschiede bezüglich SFR oder Komplikationsraten, wie Bluttransfusionen oder postinterventionelles Fieber ($p > 0,05$).¹⁵ Hohe SFR bei geringen Komplikationen in Spinalanästhesie bei alten Patienten wurden auch von einer chinesischen Arbeitsgruppe berichtet.¹⁸

Klinische Überlegungen und Fazit

Im klinischen Alltag stellt man im akuten Setting bei obstruktiver Urolithiasis gerade bei Patienten mit multiplen Komorbiditäten eher zügig die Indikation zur operativen Desobstruktion. Gerade bei der URS konnte bei alten Patienten nun gezeigt werden, dass diese sicher und effektiv möglich ist.⁷⁻¹² Eine primäre semirigide URS (also eine URS ohne Prestenting) kann Patienten mit vergleichbarer Sicherheit angeboten werden wie ein zweizeitiger Eingriff nach vorangegangener Harnleiterschienenanlage.^{19,20} Gerade bei Menschen mit erhöhtem Narkoserisiko sollte eine einmalige primäre URS, die einen Folgeeingriff bei erfolgter Steinfreiheit erspart, in Betracht gezogen werden, sofern keine Harnleiterschiene als Dauerlösung vorgesehen ist.

Bei Nierensteinen werden gemäß den europäischen Leitlinien in vielen Konstellationen (1–2 cm Stein je nach Kelchlage und Kelchanatomie) sowohl die Endourologie (URS und PCNL) als auch die ESWL als Primärtherapie empfohlen.³ Jedoch

nehmen die Leitlinien keine Rücksicht auf das Patientenalter – explizite Empfehlungen liegen für geriatrische und vulnerable Patientengruppen nicht vor. Somit muss man individuell entscheiden, welche Therapie man wem anbieten möchte (oder nicht). Hierbei kann man oft nur auf eine überschaubare (und meist im Studiendesign schwache) Literatur zurückgreifen.

Wenn man einen Nierenstein elektiv behandelt, dann scheint der retrograde flexible Zugang ein vernünftiges altersabhängiges Risikoprofil aufzuweisen.⁷⁻¹² Wählt man eine ESWL, so könnte man mit niedrigeren Steinfreiheitsraten und höheren Komplikationsraten als bei jüngeren konfrontiert sein.⁴⁻⁶ Auch ist auf das Problem einer etwaigen Blutverdünnung hinzuweisen – ebenso wie bei der PCNL. Bei entsprechender Patientenselektion kann auch eine PCNL eine sinnvolle Therapieoption bei großen Steinmassen sein. Insbesondere da Nephroskope immer dünnlumiger werden und somit das renale Trauma und die Komplikationsgefahr geringer wird.^{21,22}

Das Alter selbst scheint bei der Tolerabilität und Effektivität der Endourologie von geringerer Bedeutung zu sein als Komorbiditäten und Komedikationen.²³ ■

Autor:

Priv.-Doz. Dr. **Stephan Seklehner**, FEBU
Vorsitzender des AK Endourologie und
Steinerkrankungen der ÖGU
Oberarzt für Urologie
Landesklinikum Baden
E-Mail: office@urologie-ordination.at

■06

Literatur:

1 Krambeck AE et al.: Effect of age on the clinical presentation of incident symptomatic urolithiasis in the general population. *J Urol* 2013; 189(1): 58-164 **2** Garbens BA, Antonelli J: The treatment of stone disease in the aging population: how old is too old for stone removal? *Am Urol Assoc* 2021; 22: 4-6 **3** Skolarikos A et al.: EAU guidelines on urolithiasis. *Eur Assoc Urol* 2022; 49: 1-88 **4** Moreno AM et al.: Incidence of infectious complications after extracorporeal shock wave lithotripsy in patients without associated risk factors. *J Urol* 2014; 192(5): 1446-49 **5** Philip-

pou P et al.: Shock-wave lithotripsy in the elderly: safety, efficacy and special considerations. *Arab J Urol* 2011; 9(1): 29-33 **6** Ozer C, Tekin MI: Clinical results of shock wave lithotripsy treatment in elderly patients with kidney stones: Results of 1433 patients. *Arch Ital Urol Androl* 2020; 92(4): doi: 10.4081/aiua.2020.4.350 **7** Cakici MC et al.: Is the efficacy and safety of retrograde flexible ureteroscopy in the elderly population different in non-elderly adults? *Cureus* 2019; 11(6): e4852 **8** Emiliani E et al.: Flexible ureteroscopy in extreme elderly patients (80 years of age and older) is feasible and safe. *World J Urol* 2021; 39: 2703-8 **9** Berardinelli F et al.: RIRS in the elderly: Is it feasible and safe? *Int J Surg* 2017; 42: 147-51 **10** Yoshioka T et al.: Effectiveness and safety of ureteroscopic holmium laser lithotripsy for upper urinary tract calculi in elderly patients. *Acta Med Okayama* 2016; 70(3): 159-66 **11** Tolga-Gulpinar M et al.: Safety and efficacy of retrograde intrarenal surgery in patients of different age groups. *Actas Urol* 2015; Esp 39(6): 354-9 **12** Prattley S et al.: Ureteroscopy and stone treatment in the elderly (≥ 70 years): Prospective outcomes over 5-years with a review of literature. *Int Braz J Urol* 2018; 44(4): 750-7 **13** Haberal HB et al.: Percutaneous nephrolithotomy in young-old, old-old, and oldest-old patients: a multicenter study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2021; 31(7): 796-802 **14** Morganstern B et al.: Percutaneous nephrolithotomy in octogenarians and beyond: How old is too old? *Asian J Urol* 2015; 2(4): 208-13 **15** Gupta R, Mahajan A: Outcomes of percutaneous nephrolithotomy in elderly versus young patients under regional anesthesia: A comparative study. *Urol Ann* 2020; 12(3): 254-8 **16** Nouralizadeh A et al.: Comparison of percutaneous nephrolithotomy under spinal versus general anesthesia: A randomized clinical trial. *J Endourol* 2013; 27(8): 974-8 **17** Mehrabi S et al.: General versus spinal anesthesia in percutaneous nephrolithotomy. *Urol J* 2013; 10(1): 756-61 **18** Hu H et al.: Comparison of minimally invasive percutaneous nephrolithotomy and flexible ureteroscopy for the treatment of intermediate proximal ureteral and renal stones in the elderly. *Urolithiasis* 2016; 44(5): 427-34 **19** Assimos D et al.: Preoperative JJ stent placement in ureteric and renal stone treatment: results from the Clinical Research Office of Endourological Society (CROES) ureteroscopy (URS) Global Study. *BJU Int* 2016; 117(4): 648-54 **20** Mckay A et al.: Comparison of primary and delayed ureteroscopy for ureteric stones: A prospective non-randomized comparative study. *Urol Int* 2021; 105(1-2): 90-4 **21** Thapa BB, Niranjan V: Mini PCNL over standard PCNL: What makes it better? *Surg J* 2020; 6(1): 19-23 **22** Heinze A et al.: Tract sizes in percutaneous nephrolithotomy: Does miniaturization improve outcome? *Curr Opin Urol* 2019; 29(2): 118-23 **23** Mager R et al.: Outcomes for geriatric urolithiasis patients aged ≥ 80 years compared to patients in their seventies. *Eur Urol Focus* 2021; S2405-4569(21)00219-4



Instrumentelle Therapie von LUTS/BPS beim geriatrischen Patienten und die Rolle des geriatrischen Assessments

Durch die konstant steigende Lebenserwartung und den dadurch bedingten demografischen Wandel stellt die immer älter werdende Bevölkerung eine der größten Herausforderungen für die moderne Medizin dar. Die Zahl der über 80-Jährigen in Österreich (derzeit 414 000) wird, Prognosen zufolge, im Jahre 2030 auf 639 000 steigen und soll im Jahre 2060 die Millionengrenze erreichen.¹

Nach Definition der europäischen Gesellschaft für geriatrische Medizin ist der typische geriatrische Patient meist über 70 Jahre alt und weist eine Multimorbidität und Multimedikation auf.² Eine spezifische Altersgrenze existiert jedoch nicht.³ Was geriatrische Patienten jedoch eint, ist die Kondition der Gebrechlichkeit (Frailty). Nach Definition von Fried et al. liegt Gebrechlichkeit vor, wenn 3 von 5 Kriterien erfüllt sind. Dazu zählen das Empfinden von Energielosigkeit, Erschöpfung, ein ungewollter Gewichtsverlust von über 5 kg innerhalb eines Jahres, eine muskuläre Schwäche, eine langsamere Gehgeschwindigkeit und ein niedriger Level physischer Aktivität.⁴ Gebrechlichkeit ist assoziiert mit einem schlechteren medizinischen Outcome und mit höheren Gesundheitskosten.⁵

Da die benigne Prostatahyperplasie (BPH) eine Erkrankung des alternden Mannes ist, kann in den kommenden Jahrzehnten mit einem deutlichen Anstieg an hochbetagten Patienten gerechnet werden, die eine chirurgische Intervention aufgrund von obstruktiven Beschwerden des unteren Harntrakts (LUTS), bei benignem Prostatasyndrom (BPS), benötigen.

Rolle des geriatrischen Assessments

Keine urologische Leitlinie (EAU, DGU etc.) zur Behandlung von männlichen LUTS bei BPH empfiehlt ein spezifisches, präoperatives geriatrisches Assessment, obwohl die transurethrale Resektion der Prostata (TURP) ein Eingriff ist, der vor-

wiegend bei älteren, oft multimorbiden Männern durchgeführt wird. Ein Grund dafür könnten die oft komplexe und aufwendige Durchführung des geriatrischen Assessments sein sowie das fragliche prädiktive Potenzial für das funktionelle, operative Ergebnis desselbigen. Die erste prospektive Studie einer französischen Arbeitsgruppe zur Rolle des geriatrischen Assessments vor geplanter TURP wurde im Jahr 2017 publiziert.⁶

Pichon et al. analysierten 60 Männer, 75 Jahre oder älter, die vor einer desobstruierenden chirurgischen Intervention (meist TURP) einem kurzen bzw. ausführlichen geriatrischen Assessment unterzogen wurden. Hier zeigte sich in der geriatrischen, „vulnerablen“ Gruppe (55 %) ein signifikant schlechteres funktionelles Ergebnis verglichen mit der „fitten“ Gruppe (94 %). Als Operationserfolg wurde die Freiheit vom Dauerkatheter (DK) nach 3 Monaten definiert. Des Weiteren bestand in der vulnerablen Gruppe eine höhere postoperative Morbidität. Die Autoren schlussfolgerten, dass ein geriatrisches Assessment das funktionelle Ergebnis einer endoskopischen chirurgischen Intervention bei Patienten mit BPS/LUTS, die 75 Jahre oder älter sind, voraussagen kann.

Diese Arbeit diente als Stimulus für eine österreichweite, multizentrische, prospektive Untersuchung an einer identen Patientenkohorte (75+, Zustand nach Harnverhalt mit Dauerkatheter).⁷ Als Operationserfolg wurde die erhaltene Spontanmiktions postoperativ und nach 3 Monaten definiert. Als Instrument zum geriatrischen

KEYPOINTS

- *Zum geriatrischen Assessment ist die Canadian Study of Health and Ageing (CSHA) Frailty Scale geeignet.*
- *Die CSHA Frailty Scale ermöglicht es, in weniger als einer Minute Patienten in die Kategorien fit und gebrechlich einzuteilen.*
- *Fitte ältere Patienten profitieren von einer TURP. Bei multimorbiden, gebrechlichen Patienten ist eine TURP mit deutlich schlechteren funktionellen Ergebnissen verbunden.*
- *Bei geriatrischen Patienten und/oder Patienten mit schweren Komorbiditäten und hohem Narkoserisiko sind die Prostataembolisation und die Rezum®-Wasserdampfablation geeignete Verfahren.*

Assessment diente die Canadian Study of Health and Ageing (CSHA) Frailty Scale, die auf einer Serie von simplen Piktogrammen beruht und die es auch in der Übersetzung der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie gibt (Abb. 1).⁸ Sie ermöglicht es, in weniger als einer Minute Patienten in 2 Kategorien (1–3 fit und 4–7 gebrechlich) einzuteilen.

Im Rahmen dieser prospektiven, multizentrischen Studie war es möglich, einerseits die signifikantere Heterogenität hinsichtlich der Komorbidität bei älteren Patienten (75+) im Rahmen einer chirurgischen Intervention, TURP oder Holmium-Laser-Enukleation (HOLEP), bei BPS/LUTS zu demonstrieren und andererseits zu beweisen, dass ein einfaches geriatrisches Assessment zu einem gewissen Grad das funktionelle Ergebnis nach 3 Monaten

Klinische Frailty-Skala	
Fit	
	1 Sehr fit Personen in dieser Kategorie sind robust, aktiv, voller Energie und motiviert. Sie trainieren üblicherweise regelmäßig und sind mit die Fittesten innerhalb ihrer Altersgruppe.
	2 Durchschnittlich aktiv Personen in dieser Kategorie zeigen keine aktiven Krankheitssymptome , sind aber nicht so fit wie Personen in Kategorie 1. Sie sind durchschnittlich aktiv oder zeitweilig sehr aktiv , z. B. saisonal.
	3 Gut zurechtkommend Die Krankheitssymptome dieser Personengruppe sind gut kontrolliert, aber außer Gehen im Rahmen von Alltagsaktivitäten bewegen sie sich nicht regelmäßig .
Gebrechlich	
	4 Vulnerabel Auch wenn sie nicht auf externe Hilfen im Alltag angewiesen sind, sind Personen in dieser Kategorie aufgrund ihrer Krankheitssymptome oft in ihren Aktivitäten eingeschränkt . Häufig klagen sie über Tagesmüdigkeit und/oder berichten, dass Alltagsaktivitäten mehr Zeit benötigen.
	5 Geringgradig „frail“ Personen in dieser Kategorie sind offensichtlich in ihren Aktivitäten verlangsamt und benötigen Hilfe bei anspruchsvollen Alltagsaktivitäten wie finanziellen Angelegenheiten, Transport, schwerer Hausarbeit und im Umgang mit Medikamenten. Geringgradige Frailty beeinträchtigt das selbstständige Einkaufen, Spazierengehen sowie die Essenszubereitung und Haushaltstätigkeiten.
	6 Mittelgradig „frail“ Personen in dieser Kategorie benötigen Hilfe bei allen außerhäuslichen Tätigkeiten und bei der Haushaltsführung . Im Haus haben sie oft Schwierigkeiten mit Treppen, benötigen Hilfe beim Baden/Duschen und eventuell Anleitung oder minimale Unterstützung beim Ankleiden.
	7 Ausgeprägt „frail“ Personen in dieser Kategorie sind aufgrund körperlicher oder kognitiver Einschränkungen bei der Körperpflege komplett auf externe Hilfe angewiesen . Dennoch sind sie gesundheitlich stabil . Die Wahrscheinlichkeit, dass sie innerhalb der nächsten 6 Monate sterben, ist gering.
	8 Extrem „frail“ Komplett von Unterstützung abhängig und sich ihrem Lebensende nähernd . Oft erholen sich Personen in dieser Kategorie auch von leichten Erkrankungen nicht.
	9 Terminal erkrankt Personen in dieser Kategorie haben eine Lebenserwartung < 6 Monaten . Die Kategorie bezieht sich auf Personen, die anderweitig keine Zeichen von Frailty aufweisen.
Klinische Einstufung von Frailty bei Personen mit Demenz Der Schweregrad der Frailty entspricht der Schwere der Demenz. Typische Symptome einer leichten Demenz sind Vergesslichkeit bezüglich Details jüngster Ereignisse, auch wenn man sich an das Ereignis selbst noch erinnert, sowie das Wiederholen von Fragen und Gesagtem sowie sozialer Rückzug. Bei mittelgradiger Demenz ist das Kurzzeitgedächtnis stark beeinträchtigt, obwohl die Personen sich augenscheinlich noch gut an Ereignisse der Vergangenheit erinnern können. Die Körperpflege erfolgt selbstständig mit verbaler Unterstützung. Personen mit schwerer Demenz sind nicht in der Lage, ihre Körperpflege ohne Hilfestellung auszuführen.	

Abb. 1: Canadian Study of Health and Ageing (CSHA) Frailty Scale (Übersetzung: Deutsche Gesellschaft für Geriatrie)

nach desobstruktiver, chirurgischer Intervention voraussagen kann. In der „fitten“ Kohorte (78% aller Fälle) betrug die Erfolgsrate (DK-Freiheit) nach 3 Monaten 95%, während in der „vulnerablen“ Gruppe diese nur bei 83% lag. Als Limitation ist sicherlich die geringe Patientenzahl, insbesondere in der vulnerablen Gruppe, anzuführen. Außerdem wurde in keinem Fall eine präoperative urodynamische Untersuchung durchgeführt. Als eine zusätzliche Limitation dürfte die kurze Beobachtungszeit von 3 Monaten zu betrachten sein, jedoch wurde diese aufgrund der limitierten Lebenserwartung einer geriatrischen Population als angemessen gesehen.

Fitte Patienten

Somit können Studien zu geriatrischen Assessments wertvolle Informationen zum Management von älteren Patienten vor geplanter chirurgischer Intervention bei BPS/LUTS geben. In beiden vorgestellten Serien zeigt sich eine sehr hohe 3-Monats-Erfolgsrate (94% und 95%) bei „fitten“ Patienten. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen jüngerer Männer. Es besteht kein Zweifel daran, dass fitte ältere Patienten von einer operativen Intervention profitieren, weshalb bei diesem Patientenkollektiv eine großzügige Indikationsstellung zur Operation erfolgen kann und das chronologische Alter kein Hindernis darstellt.

Multimorbide, gebrechliche Patienten

Im Gegensatz dazu zeigt sich bei multimorbiden, gebrechlichen Patienten ein umgekehrtes Bild mit deutlich schlechteren funktionellen Ergebnissen. Die niedrigere Erfolgsrate der TURP einhergehend mit einer höheren peri- und postoperativen Komplikationsrate und Morbidität unterstreicht die zunehmende Relevanz weniger invasiver Alternativen zur TURP. Der zugrunde liegende Pathomechanismus, verantwortlich für die Assoziation von geriatrischem Status und Vulnerabilität und dem funktionellen Ergebnis nach TURP, bedarf weiterer Erforschung. Es ist bekannt, dass mit zunehmendem Alter die Prävalenz von Detrusorunteraktivität steigt und im Gegensatz dazu die Rate an urodynamisch nachweisbarer Obstruktion sinkt. Obwohl Detrusorunteraktivität mit axonaler Degeneration, Sarkopenie und neurologischen Erkrankungen assoziiert ist, wurde eine Assoziation mit geriatrischen

schem Status bisher nicht nachgewiesen.⁹ Darüber hinaus wird der eventuelle Einfluss einer präoperativen, urodynamisch nachgewiesenen Detrusorhypo- bzw. Akontraktilität auf das funktionelle Ergebnis nach TURP u. a. noch immer kontroversiell diskutiert.¹⁰

Nur 1 Minute für Voraussage nötig

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass ein simples einminütiges geriatrisches Assessment mithilfe der CSHA Frailty Scale das funktionelle Ergebnis nach TURP bei älteren Männern mit BPS/LUTS und nach Harnretention voraussagen kann. Fitten älteren Patienten kann die Operation empfohlen werden, da eine sehr hohe Erfolgsrate zu erwarten ist. Gebrechliche/multimorbide Patienten bedürfen einer detaillierten geriatrischen und eventuell urodynamischen Abklärung und minimal invasive Alternativen zur TURP sind in dieser Kohorte zu bevorzugen.

Minimal invasive operative Verfahren

Die transurethrale Prostatektomie (TURP) ist nach wie vor der Goldstandard in der operativen Therapie obstruktiver LUTS.¹¹ Jedoch steigen die Morbidität und die Komplikationsraten der TURP mit zunehmendem Patientenalter und der Anzahl an Komorbiditäten.¹² Parallel dazu zeigt sich bei geriatrischen Patienten ein schlechteres funktionelles Ergebnis nach TURP im Vergleich zu jüngeren Männern.^{6,7}

Die Indikationsstellung für operative Eingriffe bei geriatrischen Patienten mit LUTS/BPS muss somit der verbleibenden Lebenserwartung, dem perioperativen Risiko und dem zu erwartenden funktionellen Ergebnis gegenübergestellt werden. Minimal invasive operative Methoden zur Behandlung von BPS/LUTS könnten eine mögliche Alternative zur TURP darstellen. Mehrere dieser Verfahren, die in Lokalanästhesie durchgeführt werden können, stehen heute zur Verfügung: Wasserdampf-ablation der Prostata (Rezüm®), Prostataarterienembolisation (PAE), das UroLift®-System zur Erweiterung der prostaticen Harnröhre mit Implantaten und ein passager implantierter Prostatastent (i-TIND®).

Lediglich für Rezüm® und die PAE liegen Studienergebnisse speziell für multi-

morbide, geriatrische Patienten vor. Beide Verfahren kamen bei Männern mit DK nach rezidivierendem Harnverhalt zur Anwendung. Dieses Kollektiv ist nicht oder nur mit einem sehr hohen Risiko narkosetauglich und alle konventionellen operativen Verfahren zur Desobstruktion (TURP, Laserenukleation, offene OP) sind bei diesen Patienten mit einem hohen Risiko für perioperative Komplikationen und einer hohen postoperativen Morbidität verbunden.¹²

In einer prospektiven Serie an 11 Patienten (mittleres Alter 75 Jahre, mittleres Prostatavolumen 116 ml) mit schweren Komorbiditäten und LUTS aufgrund von BPH, davon 5 mit DK, konnte die Spontanmiktionsrate in 60% der Fälle wiederhergestellt werden und bei allen Männern kam es zu einer deutlichen Besserung im IPSS (-11,3) und der Lebensqualität (IPSS-QoL -4,5) nach 6 Monaten. Im Gegensatz dazu besserte sich die Harnflussrate nach 6 Monaten nur marginal, mit einem + von 0,4 ml/sec.¹³

Für die Rezüm®-Wasserdampftherapie liegen zwei Arbeiten an geriatrischen Patienten vor. McVary et al. berichteten 2019 in einer retrospektiven Serie an 38 Patienten (mittleres Alter 76 Jahre, medianes Prostatavolumen 56 ml) über eine Wiederherstellung der Spontanmiktionsrate in 70% der Fälle und einer Nachbeobachtungszeit von 15,8 Monaten. Die Komplikationsrate war gering, mit Hämaturie in 10% und Harnwegsinfektionen in 2,6% der Fälle.¹⁴

In einer österreichischen Studie an 3 urologischen Zentren wurde die Rezüm®-Therapie an 136 „narkoseuntauglichen“ Männern mit rezidivierendem Harnverhalt und mit kardiovaskulären, neurologischen, pulmonologischen oder anderen schweren Komorbiditäten untersucht.¹⁵ Das mittlere Patientenalter betrug 80 Jahre (59–97 Jahre) und das mittlere Prostatavolumen lag bei 54 ml (20–200 ml). Alle Eingriffe konnten unter Lokalanästhesie und mit optionaler Sedierung mit Midazolam komplikationslos durchgeführt werden. Eine Spontanmiktionsrate nach Katheterentfernung war bei 78% der Patienten möglich. Die spontane Miktion blieb nach 3 Monaten in 93,5% der Fälle erhalten, nach 12 Monaten waren 91% der Patienten weiterhin „katheterfrei“. Theoretisch würden sich auch die nichtablativen Verfahren UroLift® und i-TIND® für diese spezielle Patientengrup-

pe eignen, jedoch liegen zum aktuellen Zeitpunkt keine Studienergebnisse zur Behandlung geriatrischer Patienten mit diesen Methoden vor.

Geeignete Verfahren bei schweren Komorbiditäten und hohem Narkoserisiko

Für geriatrische Patienten und/oder für Patienten mit schweren Komorbiditäten und hohem Narkoserisiko sind somit die Prostataembolisation und die Rezüm®-Wasserdampf-ablation eine risikominimierende minimal invasive Therapieoption, insbesondere bei chronischer Harnretention und DK. Eine Spontanmiktionsrate konnte bei 60–78% der Patienten erfolgreich wiederhergestellt werden, mit vielversprechenden Resultaten auch nach 12 Monaten. ■

Autor:

Dr. Klaus Eredics

Urologie, Klinik Donaustadt, Wien

E-Mail: klaus.eredics@gmail.com

■06

Literatur:

- 1 Austria S. 2021 Available from: www.statistik.at
- 2 Wiedemann A: [Geriatric assessment in urology]. *Urologe A* 2018; 57(10): 1257-70
- 3 EUGMS - European Union of Geriatric Medicine Society
- 4 Fried LP et al.: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56(3): M146-56
- 5 Hoogendijk EO et al.: Frailty: implications for clinical practice and public health. *Lancet* 2019; 394(10206): 1365-75
- 6 Pichon T et al.: Geriatric assessment can predict outcomes of endoscopic surgery for benign prostatic hyperplasia in elderly patients. *J Endourol* 2017; 31(11): 1195-202
- 7 Eredics K et al.: Can a simple geriatric assessment predict the outcome of TURP? *Urol Int* 2020; 104(5-6): 367-72
- 8 Rockwood K et al.: A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005; 173(5): 489-95
- 9 Aldamhori R, Chapple CR: Underactive bladder, detrusor underactivity, definition, symptoms, epidemiology, etiopathogenesis, and risk factors. *Curr Opin Urol* 2017; 27(3): 293-9
- 10 Welk B et al.: Do urodynamic findings other than outlet obstruction influence the decision to perform a transurethral resection of prostate? *Urology* 2018; 117: 120-5
- 11 Oelke M et al.: EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol* 2013; 64(1): 118-40
- 12 Reich O et al.: Morbidity, mortality and early outcome of transurethral resection of the prostate: a prospective multicenter evaluation of 10,654 patients. *J Urol* 2008; 180(1): 246-9
- 13 Malling B et al.: Prostate artery embolization for lower urinary tract symptoms in men unfit for surgery. *Diagnostics (Basel)* 2019; 9(2): 46
- 14 McVary KT et al.: Water vapor thermal therapy to alleviate catheter-dependent urinary retention secondary to benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020; 23(2): 303-8
- 15 Eredics K et al.: Rezüm vapor therapy in multimorbid patients with urinary retention and catheter dependency. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2022; 25(2): 302-5



End of life am Beispiel des Prostatakarzinoms

Dieser Artikel zielt darauf ab, einen Überblick über relevante Publikationen und grundsätzliche Überlegungen zum Themenkomplex „end of life“ (EoL) bei Männern mit Prostatakarzinom (PCa) zu geben, für dieses Thema zu sensibilisieren und Daten einer eigenen, bisher nicht publizierten Studie darzustellen. Insgesamt erschweren die sehr spärliche Studienlage sowie die hochindividualisierte Situation in der finalen Lebensphase von PCa-Patienten die Erstellung von Therapieempfehlungen oder Leitfäden.

Der ethische Leitsatz „Primum non nocere“, der bereits 50 n. Chr. vom römischen Arzt Scribonius Largus aufgestellt wurde, hat heute wie damals seine Gültigkeit. Sieht man sich das vollständige Zitat an, heißt es: „Erstens nicht schaden, zweitens vorsichtig sein, drittens heilen.“ Da im Stadium des fortgeschrittenen, metastasierten PCa eine Heilung (derzeit) nicht möglich ist, sind für den vorliegenden Artikel die ersten beiden Aussagen, nämlich „nicht schaden“ und „vorsichtig sein“, von Relevanz.

Das fortgeschrittene PCa zeigt häufig einen initial langsamen, progredienten Verlauf mit einer zunehmenden, häufig raschen Verschlechterung in den letzten Lebensmonaten.¹ Besonders hervorzuheben ist hierbei die letzte Lebensphase („end of life“, EoL), da in diesem Stadium der Therapiebedarf teilweise deutlich ansteigt, ohne einen Überlebensvorteil für Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung zu generieren.² Ärzte überschätzen auch in der Regel die Lebenszeit ihrer Patienten – Nomogramme oder Algorithmen, um die verbleibende Lebenszeit vorherzusagen, wären von großem klinischem Interesse und Nutzen. Da Komplikationen durch das PCa (z. B. Harnverhaltung, Hydronephrose, Frakturen oder Querschnitt) in der Regel nicht durch die Tumorthherapie, sondern durch andere Interventionen behandelt werden, rückt die Tumorthherapie gerade bei Patienten am Lebensende weiter in den Hintergrund und hat auf eine Verlängerung des Überlebens dieser Patienten kaum einen Einfluss.³

Durch den demografischen Wandel sowie die international unterschiedliche Nutzung der PSA-Früherkennung ergeben sich weltweit epidemiologische Unterschiede für das PCa, in Europa steigt derzeit allerdings die Inzidenz mit einem Alterspeak zwischen 70 und 79 und einer gleichzeitigen Zunahme des Anteils initial fortgeschrittener Tumorstadien.^{4,5} Gleichzeitig kann die Altersgruppe um das 70. Lebensjahr hinsichtlich ihres Allgemeinzustandes und ihrer körperlichen Fitness heute kaum noch mit den Patienten dieses Alters in den letzten Dekaden verglichen werden. Dies erschwert im klinischen Alltag die Entscheidung, wann ein therapeutischer Schaden zugunsten eines Gewinns an Lebenszeit oder -qualität in Kauf genommen werden sollte. Besonders in Hinblick auf die Therapien des fortgeschrittenen PCa ist zu berücksichtigen, dass diese keine kurative Intention haben, sondern über die Verlängerung des metastasen- und progressionsfreien Überlebens Komplikationen durch die Tumorerkrankung verhindern und dadurch das Gesamtüberleben verlängern sollen.

Medikamentenverschreibungen

Eine schwedische Arbeit von Lycken et al. beschäftigt sich mit der Medikation im letzten Lebensjahr von PCa-Patienten, die zwischen 2009 und 2012 verstorben sind.⁶ Die Androgen-Deprivation (ADT) war mit 89% über das letzte Lebensjahr in der Gesamtgruppe konstant, während die Verschreibungen für Analgetika (NSAID: 14% zu 19%, Paracetamol: 35%

KEYPOINTS

- *Das Lebensende („end of life“, EoL) ist ein sehr komplexer und patientenheterogener Lebensabschnitt. Ärzte tendieren dazu, die verbleibende Lebenszeit zu überschätzen.*
- *Palliative und supportive Therapiekonzepte stehen im Vordergrund, lebensverlängernde Therapien bringen in der letzten Lebensphase kaum einen Benefit.*
- *Besonders die Betreuung jüngerer Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung bedarf einer sehr individuellen Therapiefindung.*
- *Patienten wünschen sich, zu Hause zu sterben, in Wien sterben fast zwei Drittel im Spital. Deshalb sollten nach Möglichkeit extramurale, mobile Versorgungsmöglichkeiten/mobile Hospize wahrgenommen werden.*
- *In diesem Artikel werden die ersten Daten zum Themenkomplex EoL bei Prostatakarzinom(PCa)-Patienten aus Österreich vorgestellt.*
- *Dieses relevante, bis dato wenig untersuchte Thema sollte wissenschaftlich aufgearbeitet werden, um den involvierten Ärzten einen auf wissenschaftlichen Daten basierenden Behandlungsleitfaden präsentieren zu können.*

zu 62% und Opioide 30% zu 72%), Antidepressiva (13% zu 22%), Anxiolytika (9% zu 27%) und Sedativa (21% zu 33%) vom ersten zum vierten Quartal zunehmen. Die Verschreibung war altersabhängig, und ältere Männer (>85 Jahre) erhiel-

ten seltener ADT, Opioiden, Glukokortikoiden und Anxiolytika im Vergleich zu jüngeren Patienten (<70 Jahren). Einzig Paracetamol wurde den ältesten Patienten häufiger verschrieben.

Eine weitere retrospektive Studie von Westgeest et al. untersuchte die onkologische und supportive Therapie von Patienten mit CRPC aus dem holländischen CAPRI-Register.² Im Untersuchungszeitraum von 2010 bis 2016 konnte in dieser Arbeit außerdem Enzalutamid als „neue Hormontherapie“ (NHT) miterfasst werden. Die Autoren konnten eine Abnahme der Initiationen neuer lebensverlängernder Therapien („life-prolonging drugs“, LPD) von 28% in den letzten 3-6 Monaten zu 20% in den

letzten 3 Lebensmonaten sowie einen Wechsel von Taxan-basierten zytostatischen Therapien (Abnahme von 10% auf 6% bei neuen Therapien) zu antihormonellen Therapien zeigen (von 10% auf 9%).

Einige Patientencharakteristika wie aggressivere Tumoren, jüngeres Lebensalter und ein besserer ECOG-Score waren mit einer höheren Rate von Therapiestarts mit LPD assoziiert. Gleichzeitig wurden Patienten, welche eine neue LPD in den letzten 3 Lebensmonaten erhielten, häufiger aufgrund von tumorbedingten (40% mit LPD vs. 17% ohne LPD) als auch therapiebedingten Komplikationen (14% vs. 1%) hospitalisiert und benötigten häufiger Opioiden.

In einer eigenen Studie wurde die Datenbank der ÖGK-W nach Medikamentenverschreibungen und Spitalsaufenthalten im letzten Lebensjahr von PCa-Patienten im Zeitraum von 2015 bis 2021 durchsucht. Da keine onkologischen Daten verfügbar waren, wurden nur Patienten mit ADT oder NHT inkludiert. Chemotherapien, Radiatio, Olaparib und experimentelle Medikamente konnten durch das Studiendesign nicht miterfasst werden. Insgesamt wurden 1109 Patienten eingeschlossen und nach dem Alter stratifiziert: <70 Jahre (n=176, 15,9%), 70-74 Jahre (n=167, 15,1%), 75-80 Jahre (n=303, 27,3%), 81-85 Jahre (n=209, 18,8%) und >85 Jahre (n=254, 22,9%). Davon erhielten 86,7% eine ADT

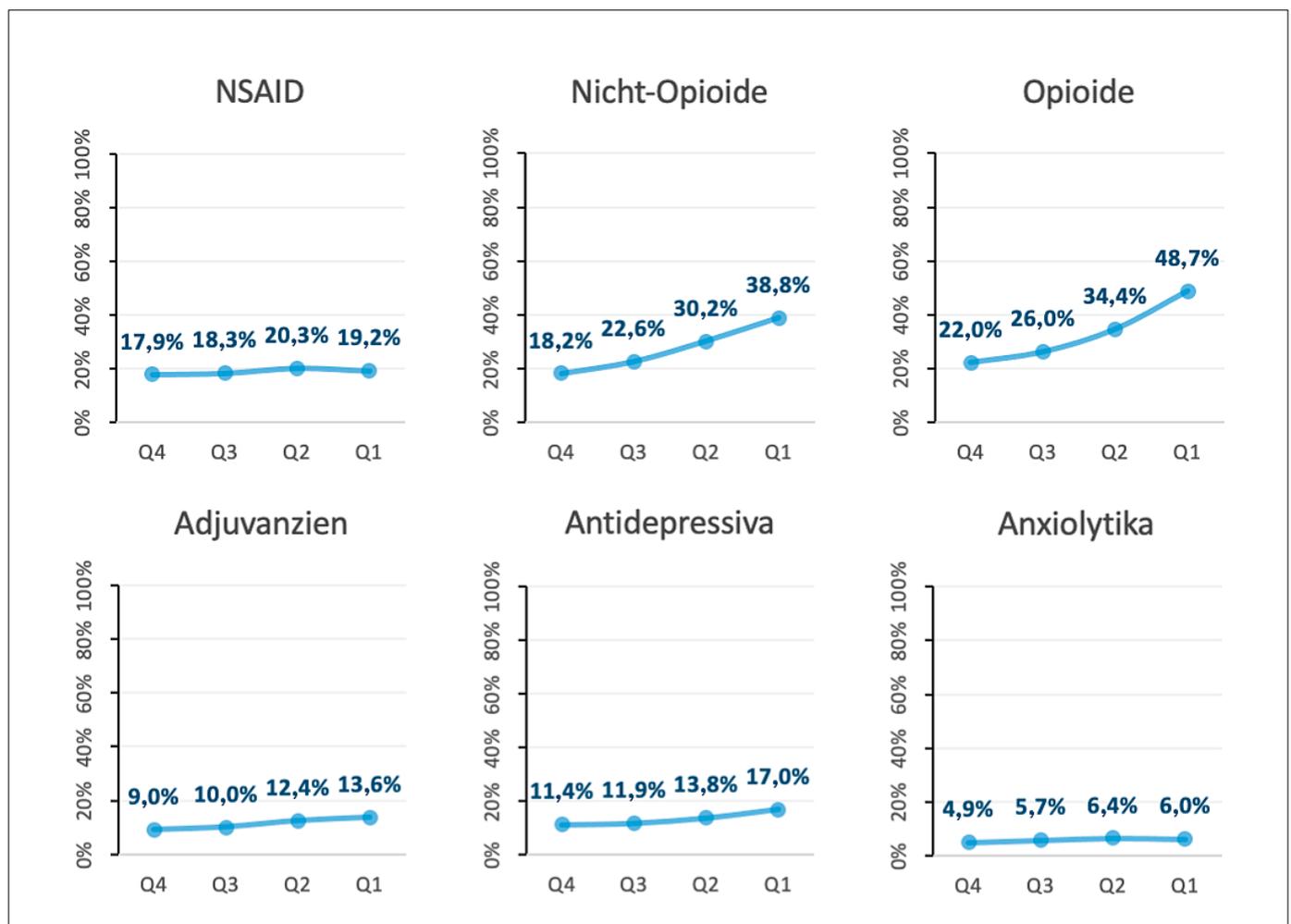


Abb. 1: Medikamentenverschreibungen nach Quartalen im letzten Lebensjahr für NSAID (nichtsteroidale antiinflammatorische Analgetika), Nicht-Opioiden (Paracetamol, Metamizol), Opioiden, Adjuvantien, Antidepressiva und Anxiolytika

und 62,8% eine NHT. Ähnlich wie in den beiden erstgenannten Studien nahm die Rate an Erstverschreibungen mit der Zeit ab und jüngere Patienten (<70) erhielten häufiger eine NHT (OR: 1,71). Die Verschreibungen von Analgetika nahmen von 41% (Q4, d. h. viertes Quartal vor dem Todeszeitpunkt) auf 65,1% (Q1) zu, wobei die Raten für Nicht-Opioide (Paracetamol, Metamizol) von 18% auf 39% und die für Opioide von 22% auf 49% anstiegen (Abb. 1). NSAID-Verschreibungen blieben bei ungefähr 20% konstant (Abb. 1).

Abbildung 2 beschreibt die Odds-Ratios für die Verschreibung der untersuchten Präparate in den verschiedenen Altersgruppen. Die entsprechenden Daten waren ebenfalls altersabhängig und ältere Männer (>85) erhielten seltener NSAID, Nicht-Opioide, Opioide, adjuvante Analgetika, Antidepressiva und Anxiolytika. Interessanterweise konnten Cannabinoid-Verschreibungen miterfasst werden, welche 77 (6,9%) der Patienten erhielten. Jüngere

Patienten (<70 Jahren) wurden häufiger (OR: 3,2) therapiert als die ältesten Patienten (>85 Jahre (OR: 0,08).

Krankenhausaufenthalte und Todesort

Hinsichtlich des gewünschten Todesortes wurden die Kenntnisse von Allgemeinmedizinern zu den Präferenzen der von ihnen betreuten Krebspatienten in einer multinationalen, europäischen Arbeit von Ko et al. erfragt.⁷ Am häufigsten wurde der Wunsch, zu Hause zu sterben, geäußert (71–90%), während in absteigender Häufigkeit palliative Pflegeeinrichtungen (2,5–13%), Pflegeheime (1,2–11%) und Krankenhäuser (0,8–6,2%) genannt wurden. Tatsächlich starben zwischen 17 und 38% während eines Spitalsaufenthalts und 35–61% zu Hause.

Die Raten hinsichtlich des Sterbens im Krankenhaus waren auch Thema einer Arbeit von Oosterveld-Vlug et al., in der die

Therapieziele onkologischer Patient*innen über die letzten drei Lebensmonate evaluiert und die Todesorte miteinander verglichen wurden.⁸ Im Vergleich zu den anderen inkludierten Tumorerkrankungen hatten PCa-Patienten häufiger und früher ein rein palliatives Therapieziel (Prostata: 70%, Lunge: 51%, Darm/Rektum: 55%, Brust: 47%, Pankreas: 56%) und starben seltener im Krankenhaus (3,1%). Als limitierend sind für diese Arbeit die kleine Patientenzahl sowie fehlende onkologische Informationen zu nennen, wodurch nicht auszuschließen ist, dass Patienten mit lokalisiertem PCa und z.B. Watchful-Waiting-Strategien inkludiert wurden. Die Hospitalisierungen im letzten Lebensjahr konnten auch über die Datenbank der ÖGK-W nachvollzogen werden. Die Patienten wurden im Median viermal hospitalisiert, mit einer kumulierten medianen Aufenthaltsdauer von 39 Tagen in den letzten 12 Monaten. Jüngere Patienten wurden im Median häufiger (<70 Jahren: sechsmal; >85 Jahre: dreimal) stationär behandelt und

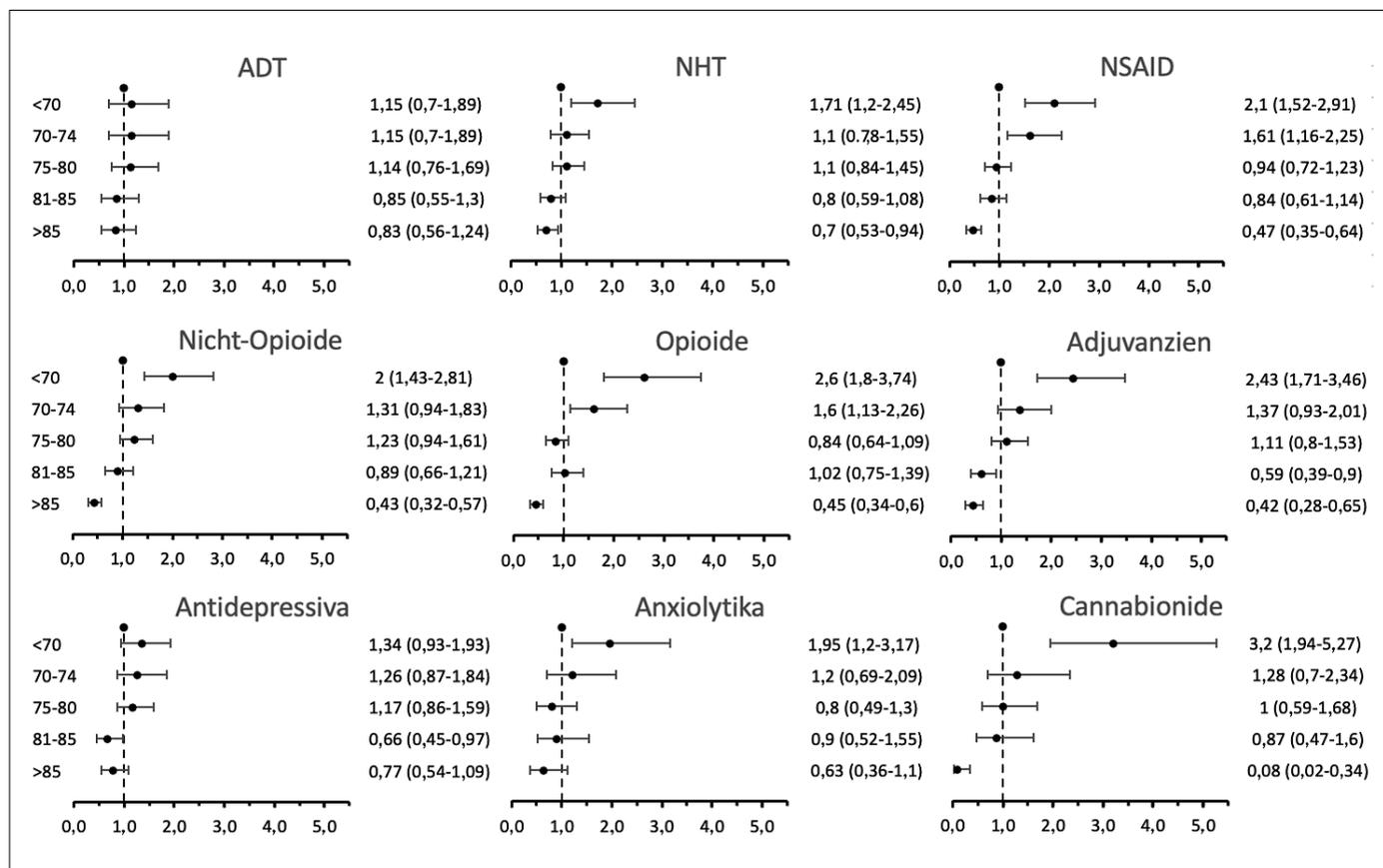


Abb. 2: Odds-Ratios (OR) für eine Medikamentenverschreibung im letzten Lebensjahr nach Altersgruppen (<70, 70–74, 75–80, 81–85 und >85 Jahre)

	Altersgruppen					Gesamt (n=1109) (n=0)
	<70 (n=1053)	70–74 (n=0)	75–80 (n=0)	81–85 (n=0)	>85 (n=0)	
Tod im Spital	132 (75,0)	110 (65,9)	201 (66,3)	129 (61,7)	161 (63,4)	733 (66,1)
Mediane Hospitalisierungsrate (IQR)	6 (8)	5 (6)	4 (6)	3 (4)	3 (2)	4 (5)
Aufenthaltsdauer in Tagen, n (%)						
0–10	20 (11,4)	25 (15)	37 (12,2)	41 (19,6)	42 (16,5)	165 (14,9)
11–20	10 (5,7)	13 (7,8)	43 (14,2)	26 (12,4)	42 (16,5)	134 (12,1)
21–50	63 (35,8)	57 (34,1)	95 (31,4)	67 (32,1)	105 (41,3)	387 (34,9)
51–100	62 (35,2)	60 (35,9)	102 (33,7)	55 (26,3)	60 (23,6)	339 (30,6)
101–200	20 (11,4)	11 (6,6)	25 (8,3)	20 (9,6)	5 (2,0)	81 (7,3)
>200	1 (0,6)	1 (0,6)	1 (0,6)	0	0	3 (0,3)

Tab. 1: Raten hinsichtlich des Sterbens im Spital, Anzahl der Spitalsaufenthalte und Dauer der Aufenthalte in Tagen im letzten Lebensjahr

verbrachten längere Zeit im Krankenhaus (kumulative Aufenthaltsdauer >50 Tage bei Patienten <70 Jahren 47,2% und >85 Jahre 38,2%). Interessanterweise starb mit ungefähr zwei Dritteln der Patienten ein hoher Anteil im Krankenhaus (<70 Jahre: 75%; >85 Jahre: 63,4%), wie die Tabelle 1 zeigt.

Diskussion

Das Thema „end of life“ von PCa-Patienten ist ein wissenschaftlich schwierig zu erfassendes und bis dato wenig untersuchtes Thema, da u. a. auch ethische Konflikte dem prospektiven Einschluss sterbender Patienten im Weg stehen. Aus Österreich existieren keine publizierten Daten. Die bisherigen Arbeiten zeigen, dass besonders jüngere Patienten am Lebensende eine intensiviertere Therapie erhalten. Diese sind allerdings häufiger von aggressiveren Tumoren betroffen, befinden sich aber in einem vergleichsweise besseren Allgemeinzustand, was die Therapiezielfindung deutlich erschweren kann. Abzuwägen ist hier zwischen einer Verhinderung tumorbedingter Komplikationen, wie maligner Frakturen oder Querschnitte, und unerwünschten Arzneimittelereignissen, da LPD am EoL praktisch keinen Überlebensvorteil bieten. Unsere österreichischen Daten korrelieren gut mit den bisherigen internationalen Daten, einzig der Anteil der

im Spital verstorbenen Patienten liegt deutlich über dem Durchschnitt (66% vs. 17–38%). Grund hierfür ist vermutlich der niederschwellige Zugang zum Gesundheitssystem und zu Spitalsaufenthalten. Grundsätzlich bietet die stationäre, supportive Therapie sicherlich einen Benefit für Patienten am EoL (z. B. Schmerztherapie), dabei sollte allerdings berücksichtigt werden, dass die meisten Menschen bevorzugen würden, zu Hause zu sterben (71–90%). In diesem Kontext sollten deshalb extramurale Lösungen wie mobile Hospizteams nicht außer Acht gelassen werden.

Fazit

Die Betreuung von Patienten mit PCa in der letzten Lebensphase ist komplex und hochindividualisiert und sollte – im Idealfall – multidisziplinär (Urologie, Onkologie, Palliativmedizin, mobile Pflege u. Ä.) erfolgen. LPD spielen in der letzten Lebensphase eine nur untergeordnete Rolle und verursachen unter Umständen mehr Schaden als therapeutischen Nutzen. Die vorhandene Literatur bietet kaum Entscheidungshilfen. Dem Wunsch der Patienten, zu Hause zu sterben, sollte nach Möglichkeit entsprochen werden, wobei mobilen Hospizdiensten hier eine große Bedeutung zukommt. ■

Autoren:
Dr. med. univ. **Andreas Banner**¹
Prim. Univ.-Prof. Dr.
Stephan Madersbacher, FEBU^{1,2}
¹ Abteilung für Urologie
Klinik Favoriten
² Sigmund Freud Privatuniversität, Wien
E-Mail: andreas.banner@gesundheitsverbund.at

■0615

Literatur:

- Murray SA et al.: Illness trajectories and palliative care. *BMJ* 2005; 330(7498): 1007-11
- Westgeest HM et al.: High-intensity care in the end-of-life phase of castration-resistant prostate cancer patients: results from the Dutch CAPRI-registry. *J Palliat Med* 2021; 24(12): 1789-97
- von Rundstedt FC et al.: Behandlung von spezifischen Komplikationen des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. *Urol* 2008; 47(11): 1453-9
- Prostate cancer incidence statistics [Internet]. *Cancer Research UK*. 2022 [cited 2022 Jul 31]. Available from: www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/prostate-cancer/
- Rawla P: Epidemiology of prostate cancer. *World J Oncol* 2019; 10(2): 63-89
- Lycken M et al.: The use of palliative medications before death from prostate cancer: Swedish population-based study with a comparative overview of European data. *Eur J Cancer* 2018; 88: 101-8
- Ko W et al.: Awareness of general practitioners concerning cancer patients' preferences for place of death: evidence from four European countries. *Eur J Cancer* 2013; 49(8): 1967-74
- Oosterveld-Vlug M et al.: How do treatment aims in the last phase of life relate to hospitalizations and hospital mortality? A mortality follow-back study of Dutch patients with five types of cancer. *Support Care Cancer* 2018; 26(3): 777-86

Prostatakarzinom bei geriatrischen Patienten

„Entscheidend ist das biologische, nicht das chronologische Alter“

Vom Prostatakarzinom sind viele ältere Männer betroffen – ein Teil davon kommt auch mit geriatrischen Problemen oder ist so alt, dass geriatrische Fragestellungen wichtig werden. ÖGU Aktuell sprach mit Dozent Jasmin Bektic von der Medizinischen Universität Innsbruck darüber, worauf in diesem Setting besonders zu achten ist.

Was definiert bei der Fragestellung Prostatakarzinom einen geriatrischen Patienten?

Geriatrie kommt aus dem Griechischen und bedeutet Altersheilkunde. Die Gesellschaft für Geriatrie definiert einen geriatrischen Patienten durch die geriatritypische Multimorbidität und ein höheres Lebensalter – meist 70 Jahre oder älter – oder durch ein Alter von über 80 mit alterstypisch erhöhter Vulnerabilität. Wichtig ist die geriatritypische Multimorbidität vorrangig vor dem kalendarischen Alter zu sehen – d. h., biologisches Alter geht vor chronologischem Alter.

Das Prostatakarzinom ist, im Unterschied zu anderen Karzinomarten, die von der Malignität her ähnlich sind, ein sehr heterogenes Karzinom. Daher ist die geriatritypische Multimorbidität beim Prostatakarzinom entscheidend für die Vorgangsweise: Geht man überhaupt in die Diagnostik? Braucht der Patient eine aktive Therapie oder braucht er Beobachtung? Dabei muss man das spezifische Risikopotenzial eines Patienten individuell betrachten und bereits vorliegende Funktionsdefizite berücksichtigen.

Die Population der Patienten, die über 75 Jahre alt sind, wächst schnell. Während die Lebenserwartung eines 75-jährigen Mannes Anfang der 1980er-Jahre 8,5 Jahre war, sind es nun 11,6 Jahre. Der Unterschied von drei Jahren ist viel und auch entscheidend, da die Therapieentscheidung bei einem Prostatakarzinom Sinn hat, wenn der Patient eine Lebenserwartung von über 10 Jahren hat. Man kann also einem Patienten eine Therapie anbieten, obwohl er 75 Jahre alt ist,

wenn er eine weitere Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren hat – dies ist etwas ganz Typisches für das Prostatakarzinom.

Wie häufig ist das Prostatakarzinom bei geriatrischen Patienten?

Österreichische Daten aus den Jahren 2004 bis 2006 ergaben in der Gruppe der 50–59-Jährigen beim Prostatakarzinom 176 Neuerkrankungen auf 100 000 Einwohner; in der Gruppe der 70–79-Jährigen waren es 699. Es ist also ein häufiges Karzinom. In Autopsiestudien bei über 80-Jährigen wurde sogar sehr häufig ein Prostatakarzinom gefunden. Beim Prostatakarzinom spielt aber die Heterogenität eine wichtige Rolle, denn meist sind diese gefundenen Karzinome wenig maligne. Grob gesagt gibt es ja drei Risikogruppen: jene mit geringem Risiko, jene mit intermediärem Risiko und eine Hochrisikogruppe. Die häufigste ist jene mit geringem Risiko – hier stellt sich die Frage, ob man bei diesen Patienten überhaupt eine weitere Diagnostik macht.

Welche besondere diagnostische Herangehensweise bei geriatrischen Patienten gibt es?

In vielen Leitlinien wird empfohlen, bis zu welchem Alter ein PSA-Test erfolgen sollte – in manchen Leitlinien bis zum 70. Lebensjahr, in manchen bis zum 75. Lebensjahr. Wir in Innsbruck empfehlen ihn bis zum 75. Lebensjahr. Der Grund dafür, dass eine spätere breit eingesetzte PSA-Bestimmung keinen Sinn macht, ist die hohe Prävalenz des Prostatakarzinoms im fortgeschrittenen Lebensalter. Es besteht die Ge-



© Medizinische Universität Innsbruck

Unser Gesprächspartner:

Priv.-Doz. Dr. **Jasmin Bektic**, FEBU
Abteilung für Urologie
Medizinische Universität Innsbruck
E-Mail: jasmin.bektic@tirol-kliniken.at

fahr einer Überdiagnose und eventuellen Übertherapie. Hierin unterscheidet sich das Prostatakarzinom von anderen Karzinomen, bei denen immer solche Bestimmungen unabhängig vom Lebensalter erfolgen.

Wichtig ist es, individuell vorzugehen. Es stellt sich immer die Frage: Was für einen Patienten habe ich vor mir? Ist es ein multimorbider 65-Jähriger, der eine geringere Lebenserwartung hat als ein 80-Jähriger, der noch fit ist? Sehr wichtig ist, dass man über den Patienten alles weiß und man diesen Patienten auch persönlich vor sich hat. Welche Diagnostik Sinn macht, ergibt sich daraus, ob es ein multimorbider Patient ist oder ein Patient mit einer Lebenserwartung von über 10 Jahren.

Es gibt Situationen, in denen man das PSA auch bei morbiden Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter bestimmt – wenn z. B. klinische Symptome vorliegen. Etwa bei einem lokal fortgeschrittenen Tumor mit Hämaturie, wenn der Patient nicht Wasser lassen kann, bei Restharnbildung, Hydronephrose oder Hinweis auf Metastasierung – Schwäche, B-Symptomatik, Müdigkeit, Anämie. In diesem Fall geht es in der Diagnostik um die Palliation der Symptomatik.

Inwiefern unterscheiden sich die Tumorcharakteristika bei jüngeren und älteren Patienten?

Eine Studie einer schwedischen Gruppe, aus der Prostate Cancer Data-

base for Sweden, bei Patienten unterschiedlicher Altersgruppen nach dem Gleason Score, hat die Todesursachen untersucht, wenn diese Patienten keine initiale lokale Therapie erhalten. Von den Patienten der Hochrisikogruppe, also Gleason Score 8–10, starben fast alle Patienten, die unter 60 Jahre alt waren, am Prostatakarzinom. Betrachtet man die Gruppe der 75–80-Jährigen bzw. die Gruppe der über 80-Jährigen, dann sterben Patienten der Hochrisikogruppe mit zunehmendem Alter immer häufiger nicht am Prostatakarzinom, sondern an etwas anderem – wie etwa an kardiovaskulären Erkrankungen. Bei Patienten mit niedrigem Risiko kann man überlegen, zu beobachten, ohne eine aktive Therapie zu geben, die möglicherweise Nebenwirkungen hat und die Lebensqualität verschlechtert. Die Studie „Mortality among men with locally advanced prostate cancer managed with noncurative intent“ stellt die Heterogenität – wie alt ist der Patient, wie ist sein biologisches Alter, wie ist seine Lebensqualität – gut dar und auch, was in der Therapieentscheidung überlegt werden muss.

Welche Faktoren spielen in der Therapie bei betagten Patienten eine besondere Rolle?

Gute Tools zur Entscheidungsfindung sind der G8-Screeningbogen oder das Comprehensive Geriatric Assessment, das Patienten in drei Gruppen einteilt: gesund und fit, beeinträchtigt (Englisch: „vulnerable“) oder gebrechlich („frail“). Ein älterer gesunder, fitter Patient sollte die Diagnostik und Therapie bekommen wie jeder andere Patient. Ein älterer beeinträchtigter Patient hat Probleme, die aber möglicherweise mittels Geriatriemedizin so behandelt werden können, dass er wieder in die fitte Gruppe fällt. Dann kann man diesem Patienten eventuell ebenfalls eine Standardtherapie anbieten. Es gibt aber auch die Gruppe gebrechlicher Patienten, bei denen die Situation nicht verbessert werden kann. Bei dieser geht es um die Behandlung der Symptome, weil die aktive Standardtherapie dem Patienten vermutlich keinen Vorteil bringt. Den G8-Screeningbogen verwende ich vor allem bei Patienten mit fortgeschrittenen Prostatakarzinomen.

Wie gehen Sie in der Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms vor?

Hier kommen die beiden Faktoren zu tragen, die zuvor öfter Thema waren: die Biologie des diagnostizierten Prostatakarzinoms, d. h. die Risikoeinteilung und die individuelle Gebrechlichkeit. Standardtherapie ist die Beobachtung, die in zwei Gruppen eingeteilt wird: Watchful Waiting und Active Surveillance.

Watchful Waiting ist die reine Beobachtung, z. B. des PSA-Wertes, die rektale Untersuchung und die Kontrolle, wie es dem Patienten geht und ob er Symptome hat oder nicht? Bei Watchful Waiting geht es um die Palliation der Symptome. Bei einem lokal begrenzten Karzinom setzt man dies vor allem bei gebrechlichen Patienten ein.

Active Surveillance bedeutet keine sofortige aktive Therapie, sondern Beobachten, um den Beginn einer aktiven Therapie hinauszuzögern. Beim Patienten wird in regelmäßigen Abständen der PSA-Wert bestimmt und eine Rebiopsie durchgeführt. Dann wird über die weitere Vorgangsweise entschieden. Die beiden Standardoptionen der aktiven Therapie des Prostatakarzinoms sind die Operation oder die Strahlentherapie. Wichtig für die Entscheidung ist das biologische Alter des Patienten. Kann man aufgrund seines biologischen Alters mit einer Lebenserwartung von über 10 Jahren rechnen, und er ist nicht multimorbid, dann kann man die gleiche Therapie anbieten wie einem jungen Patienten. Außerdem spielt auch der Wunsch des Patienten für mich eine wichtige Rolle. Ich erkläre dem Patienten immer, welche Nebenwirkungen welche Therapie haben kann. Wenn sich der Patient trotzdem für eine Therapie entscheidet, weil ihn das Wissen um seine Prostatakreberkrankung psychisch belastet, würde ich diesem Patienten eine Therapie anbieten, wenn er gesund und fit ist und eine Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren hat. Ist das nicht der Fall, würde ich dem Patienten unabhängig von seiner Risikogruppe erklären, was die Therapie bringt und was die Nebenwirkungen sein können. Dann entscheiden wir gemeinsam, was für ihn das Beste ist. Als Beispiel: Mit dem Alter wird der äußere Schließmuskel schwächer, wodurch eine erhöhte Gefahr der Inkontinenz durch die Therapie besteht – erklärt der Patient, dass er das nicht in Kauf nehmen möchte, überlege

ich mir eine andere Option. Früher, als ich noch ein junger Assistenzarzt war, galt: bis 70 operieren, ab 70 nicht – dies gibt es heute nicht mehr.

Und was tun bei einem biochemischen Rezidiv?

Kommt es z. B. nach einer Operation zu einem Rezidiv, macht man ein PSMA-PET-CT. Wird in diesem nichts gefunden, aber lokal etwas entdeckt, würde man bestrahlen. Beim geriatrischen Patienten wird die Entscheidung für die weitere Vorgangsweise so getroffen, wie beim lokal begrenzten PCa: beobachten oder gleich Therapie? Die EAU teilt Patienten hierzu in Niedrig- und Hochrisikopatienten ein.

Als Beispiel: Wurde der Patient 1990 operiert und hat er 2022 einen PSA-Wert von 0,2, so ist dieser über die Jahre nur langsam gestiegen, was einem ISUP 3 oder weniger entspricht. Einen solchen geriatrischen Patienten würde ich beobachten.

Ein anderes Beispiel: Ist es ein 60-jähriger Patient, bei dem relativ rasch ein biochemisches Rezidiv aufgetreten ist, aber im PSMA-PET-CT nichts gefunden wird, soll man laut Studien bestrahlen, bevor der PSA-Wert 0,5 ist, weil die Ergebnisse sonst schlechter sind. Ist der Patient dagegen 80 Jahre, hat er einen PSA-Wert von 0,5 und hat er eine hohe PSA-Doubling-Time, dann werde ich ihn vermutlich beobachten.

Man geht bei geriatrischen Patienten also im Großen und Ganzen so vor wie bei nicht geriatrischen, man muss in die Kalkulation aber die aktuelle Situation und Lebenserwartung einrechnen. Das Primäre ist: non nocere. Die Lebensverlängerung ist nicht das Wesentliche. Eine WHO-Definition zur Geriatrie aus dem Jahr 1989 fasst dies prägnant zusammen: Es muss versucht werden, den Jahren Leben zu geben, und nicht dem Leben Jahre.

In der Geriatrie ist es wichtig, die Lebensqualität des Patienten nicht zu zerstören, alle Befunde, nicht nur jene zum Prostatakarzinom, zu berücksichtigen, aber auch das Umfeld, in dem der Patient lebt, seine Psyche, seine Komorbiditäten, die Medikation und Lebenserwartung aufgrund der Komorbiditäten. So kann man ein ganzheitliches Konzept erstellen, das dem Patienten das Höchstmaß an Gesundheit und Wohlbefinden gibt und beim Patienten die geistige und körperliche Vitalität so gut wie möglich erhält.

Wie geht man im Fall eines metastasierten Prostatakarzinoms vor?

Hier ist zu unterscheiden: Ist es ein Low-Volume- oder ein High-Volume-, ein Low-Risk- oder ein High-Risk-Patient? Grundsätzlich geht man im geriatrischen Setting so vor wie im nicht geriatrischen, muss aber nach dem Gesamtzustand des Patienten überlegen, was man in der Therapie macht.

Bei einem metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom ist heute die Kombinationstherapie die Methode der Wahl und nicht wie früher die Androgendeprivationstherapie als Monotherapie. Bei einem Patienten, der z. B. wegen kardiovaskulärer Erkrankungen viele Medikamente nimmt – und bei dem ich davon ausgehe, dass die Androgendeprivationstherapie bzw. die neue hormonelle Therapie die Situation verschlechtern könnte –, könnte man, wenn es ein Patient ist, der keine Symptome und eine Low-Volume-Erkrankung hat, entscheiden zu beobachten.

Ist es ein Patient mit einer High-Volume-Erkrankung, bei dem ich denke, dass er eine Therapie benötigt, weil sonst seine Lebensqualität aufgrund der ausgeprägten Metastasierung rasch sinken würde, würde man abhängig vom Patienten wahrscheinlich eine Androgendeprivationstherapie anbieten – möglicherweise eine Monotherapie, wie man es früher gemacht hat. Man muss berücksichtigen, dass viele dieser Patienten auch schon Symptome haben.

Die neue hormonelle Therapie interagiert mit vielen Medikamenten, etwa bei einer Antikoagulation mit NOAKs – in diesem Fall werden die NOAKs gehemmt. So verliert man die Prophylaxe in Bezug auf seine kardiovaskulären Vorerkrankungen. Bei einem Patienten mit ausgeprägter Osteoporose würde eine Androgendeprivationstherapie die Situation verschlechtern, was bedeutet, dass dieser mit osteoprotektiven Substanzen geschützt werden muss. Geht die Entscheidung in Richtung einer Chemotherapie, ist das G8-Screeningtool ein gutes Hilfsmittel.

Wichtig ist es, diese Patienten durch die Therapie nicht in eine Situation zu bringen, in der die Lebensqualität beeinträchtigt wird und er mehr an der Therapie als an seiner Erkrankung leidet. Notwendig ist also für jeden Patienten ein individuelles Konzept.

Gibt es Spezielles in der Nachsorge?

Die Besonderheit bei geriatrischen Patienten ist die Einteilung in gesunde, fitte

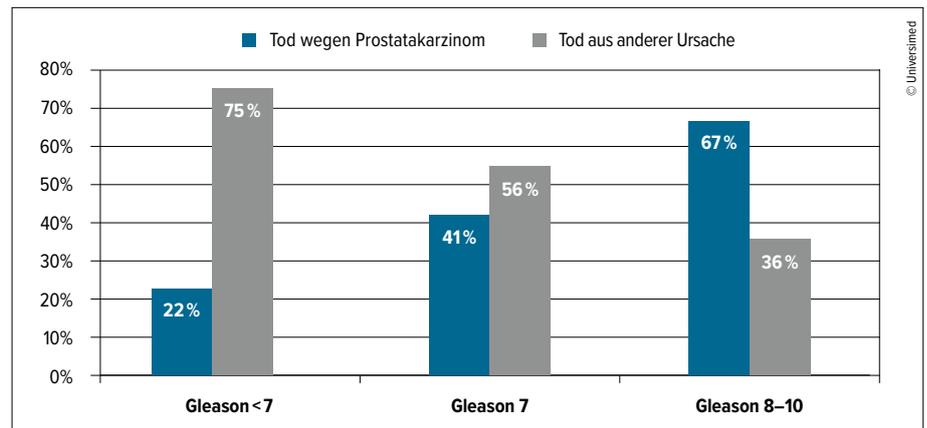


Abb. 1: Todesursachen bei Männern mit Prostatakarzinom und einem Alter von 70–74 Jahren bei Diagnosestellung: Active Surveillance vs. antiandrogene Therapie (nach Bill-Axelsson A et al.: Eur Urol 2013; 64: 920-2)

Patienten, die leicht beeinträchtigt sind, und Patienten mit schweren Beeinträchtigungen. Dementsprechend kann man die Therapie und auch die Nachsorge organisieren.

Einen gesunden, fitten Patienten würde ich, unabhängig von seinem Alter, kontrollieren.

Bei einem Patienten mit Metastasen und einer Androgendeprivationstherapie wird diese häufig in Abständen von drei Monaten gegeben. Wenn der Patient multimorbid ist, er z. B. weit weg wohnt und der Ambulanzbesuch anstrengend für ihn ist, kann man den Abstand mit einem 6-Monats-Depot verlängern oder eine chirurgische Kastration in Lokalanästhesie anbieten. Bei diesem Patienten wird wahrscheinlich eine Kombinationstherapie nicht möglich sein, weil es sich um einen gebrechlichen Patienten handelt.

Welche Rolle spielen die Psyche bzw. die Wünsche des Patienten?

In Tirol sind viele der Patienten über 75 recht gesund und wünschen sich eine aktive Therapie. Ich bespreche mit den Patienten in jeder Risikosituation immer die Vor- und Nachteile einer Therapie. Natürlich berücksichtige ich seine Wünsche, aber wenn es meiner Meinung nach keinen Vorteil durch die Behandlung eines lokalisierten Karzinoms gibt, dann würde ich sie auch nicht machen.

Eine Studie bei 330 Männern im Alter zwischen 70 und 74 Jahren mit Prostatakarzinom hat die Todesursachen – Prostatakarzinom versus eine andere Ursache – unter Active Surveillance oder antiandrogener Therapie untersucht (Abb. 1).

Eingeteilt wurde nach Gleason Score ≤ 6 , 7 und 8 bis 10. Bei einem Gleason Score ≤ 6 sind 22% am Prostatakarzinom gestorben, 75% an etwas anderem. Bei Gleason Score 7 waren es 41% am Prostatakarzinom und 56% an anderen Ursachen, wobei nicht zwischen Gleason Score 7a und 7b unterschieden wurde, wie man es heute machen würde. Bei Gleason Score 8–10 sind 67% am Prostatakarzinom, 36% an einer anderen Ursache gestorben. Nur in der Gruppe mit einem Gleason Score von 8–10 war das Prostatakarzinom die Haupttodesursache. Diese Tumorbiologie liegt aber nur bei etwa 15% der Prostatakarzinome vor.

Anhand dieser Daten kann man einem z. B. 86-jährigen Patienten mit Gleason Score 6 und einem PSA-Wert unter 10 gut erklären, dass sein Risiko, am Prostatakarzinom zu sterben, extrem niedrig ist – und das ohne medizinische Ausdrücke zu verwenden. Wenn sich ein Vertrauensverhältnis zwischen Patient und Arzt gebildet hat, muss man nicht unbedingt eine aktive Therapie einsetzen, sondern kann auch nur kontrollieren. Für mich steht die Lebensqualität laut dieser WHO-Definition an erster Stelle. ■

Das Interview führte

Christian Fexa

■0615



Wir suchen:

Leidenschaft.
Menschlichkeit.
Fachliche Kompetenz.

Wir bieten:

Harte Arbeitsbedingungen.
Kleinen Lohn.
Große Wertschätzung.

Bewerben Sie sich jetzt!

www.aerzte-ohne-grenzen.at/einsatzmitarbeit



Werte Leserinnen, werte Leser!

Aktuelle Ansprüche unterliegen einem stetigen Wandel, zukünftige Erwartungen sind schwierig zu adaptieren. Unter diesem Ansatz hat der ÖGU-Vorstand diesmal ein ganztägiges Treffen für Anfang Oktober vereinbart.

Folgende Themen werden dabei schwerpunktmäßig in kurzen Ist-Darstellungen präsentiert und im Anschluss diskutiert werden:

- Hauptorgane und Hauptinteressen der ÖGU
- Zukunft der Ausbildung in der ÖGU
- Zukunft der Fortbildung in der ÖGU
- Finanzgebarung der ÖGU
- Urologie in 5 Jahren

Hiermit erhoffen wir uns, den Mitgliedern eine zeitgemäße, begehrenswerte und zukunftsorientierte Gesellschaft für Urologie und Andrologie anbieten zu können.

In der letzten Vorstandssitzung präsentierte Mag. Martina Löwe die Aktion „Loose Tie“, wobei sie die Aktivitäten seit 2015 und den aktuellen Stand der Kooperation zwischen ÖGU, BVU und der Krebshilfe darstellte. Vorgestellt wurde auch eine zukünftige Initiative betreffend das psychoonkologische Angebot für Prostatakarzinompatienten. Ein virtuelles, neu entwickeltes „Herrenzimmer“ (ein monatlicher Herrenabend) zum Austausch unter betroffenen Patienten mit der Einbindung und Moderation von Prominenten soll in diesem Zusammenhang

kostenlos angeboten werden. Eine Aufforderung zur Erhebung der Daten, inwieweit die Zielgruppe der Prostata Vorsorge überhaupt erreicht wird, kam vom Sekretär der ÖGU, Doz. Anton Ponholzer. Um die Beweggründe der Patienten, sich Vorsorgemaßnahmen zu unterziehen oder nicht zu unterziehen, zu evaluieren, wird nun ein passendes Studiendesign hierfür erstellt werden. Es sollen dabei Daten über einen definierten Zeitraum in Ordinationen und Kliniken österreichweit erhoben werden.

Auf dem diesjährigen DGU-Kongress in Hamburg gibt es ein Arbeitstreffen zwischen dem ÖGU-Vorstand und dem Vorstand der Bayerischen Urologenvereinigung. Thema sind die gemeinsamen Jahrestagungen der Gesellschaften – der nächste Österreichisch-Bayerische Kongress findet vom 4. bis 6. Mai 2023 in Linz statt. Ziel ist es, die Attraktivität und somit die Besucherzahlen dieses Kongresses nach der langen „Covid-Dürre“ wieder anzuheben.

In diesem Sinne möchte ich für unsere diesjährige ÖGU-Jahrestagung am 4. und 5. November im Design-Center in Linz werben. Kommen Sie bitte zahlreich, es lohnt sich.

Ihr

Steffen Krause

Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie

■06



Austrian Summer School (ASU)

ESU Bootcamp Austria am ASU 2022

Im Rahmen der Austrian Summer School (ASU) 2022 hat heuer zum ersten Mal das „Bootcamp“ der European School of Urology (ESU) in Österreich stattgefunden. Hierbei handelt es sich um einen umfassenden operativen Simulationskurs für Erstjahres-Assistent*innen der Urologie (Abb. 1). Im Vollausbau des ESU-Programms mit dem Namen SISE, das sich aktuell in Entwicklung befindet, soll die Absolvierung des Kurses die Teilnahme an verschiedenen weiterführenden Operationskursen ermöglichen (Abb. 2).

Das bekannteste Beispiel ist das bereits etablierte E-BLUS-Programm, das Basis-Laparoskopie-Zertifikat der ESU, für das auch eine standardisierte praktische Prüfung bestanden werden muss. Aktuell kann dieses vor allem im Rahmen größerer Kongresse (z. B. EAU) oder im Rahmen des EUREP absolviert werden.

Bislang hat das Bootcamp erst in fünf verschiedenen europäischen Ländern (inkl. Österreich) stattgefunden. Im Vollausbau soll der Kurs in jedem europäischen Land einmal jährlich für alle Jungassistent*innen angeboten werden. Im Rahmen des Kurses werden vier Module durchlaufen, für die jeweils bis zu zwei Stunden Zeit zur Verfügung stehen.² Dies sind die Laparoskopie, die TUR-B bzw. TUR-P, die Endoskopie des oberen Harntrakts (semirigide und flexible URS) sowie eine Basis-Station, die die starre und flexible Zystoskopie, die skrotale Untersuchung, die suprapubische Katheteranlage und die Zirkumzision umfasst (Abb. 3). Kernkonzept ist eine 1 : 1 : 1-Betreuung. Dies bedeutet, dass jedem Teilnehmer/je-

Stimmen zum ESU Bootcamp

„Das ESU Bootcamp war die ideale Einstiegsveranstaltung, um Hands-on-Erfahrung im Umgang mit den gängigsten Operationsmethoden der Urologie zu sammeln. Die Übungsstationen waren sehr gut konzipiert und boten eine realitätsnahe Lernerfahrung, welche von Modellen zur Durchführung einer Zirkumzision bis hin zur transurethralen Resektion der Prostata reichten. Dies wurde von sehr engagierten Tutoren begleitet, welche ihre Expertise sowie Tipps und Tricks für die praktische Anwendung in einer angenehmen Atmosphäre vermitteln konnten. Für mich als Assistenzarzt am Beginn der Ausbildung war es ein wertvoller Erfahrungsgewinn, den ich jedem Assistenten/jeder Assistentin nur empfehlen kann.“
Dr. Philip Legat, UK f. Urologie und Andrologie, Universitätskrankenhaus Salzburg

„Bemerkenswert realitätsnahe Üben und Erlernen der operativen Basisfähigkeiten des Urologen/der Urologin“
Dr. Robin Zeder, Abteilung für Urologie, LKH Hochsteiermark/Leoben

„Ich war vom ESU Bootcamp an der ASU sehr begeistert. Es ist wirklich toll für Anfänger, um zum Beispiel am Modell eine Zirkumzision zu üben oder sich in Ruhe mit den endoskopischen Geräten vertraut zu machen. Besonders toll dabei fand ich das 1:1-Teaching! Für mich persönlich waren die TUR-P-Simulation mit der Thunfischdose und die TUR-B-Simulation mit der Paprika das Highlight. Ich würde das Bootcamp auf jeden Fall weiterempfehlen und freue mich, dass ich teilnehmen durfte.“
Dr. Lisa Kollitsch, Abteilung für Urologie und Andrologie, Klinik Donaustadt Wien



Abb. 1: Das ganze Team – Trainer, Trainees und Vertreter der Industrie

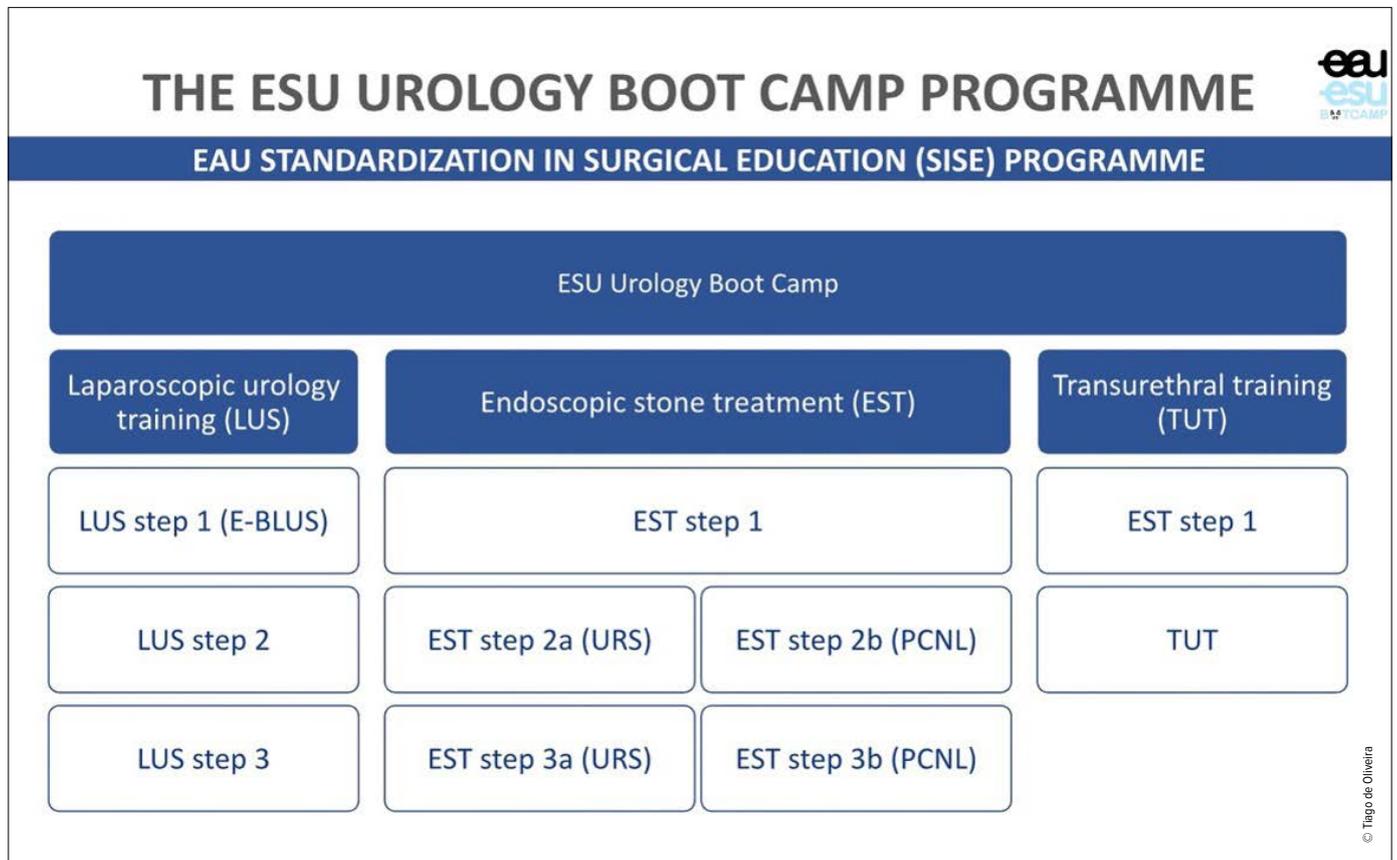


Abb. 2: Das gesamte Kursprogramm (SISE) der ESU (mit freundlicher Genehmigung von Dr. Oliveira de Ribeiro)

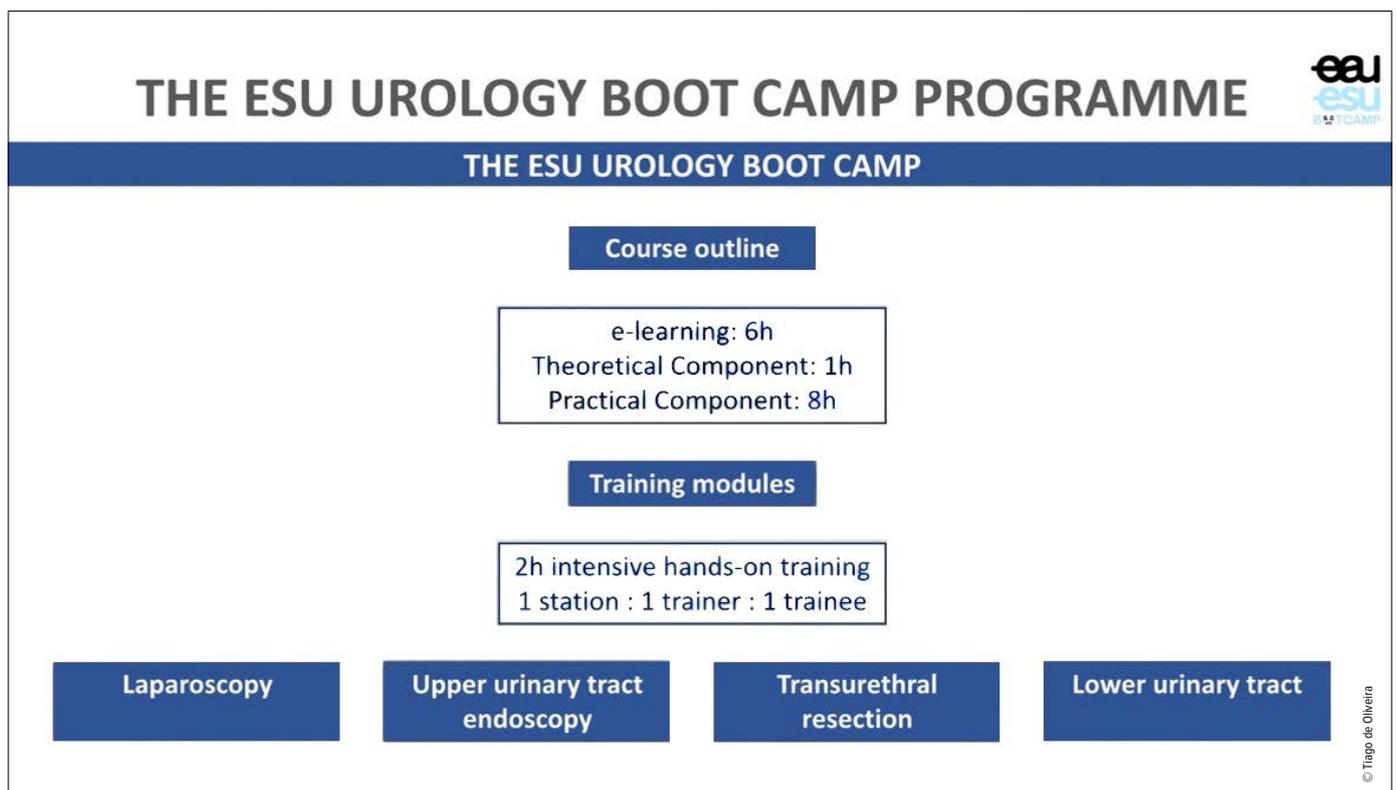


Abb. 3: Grundkonzept des Bootcamp-Kurses (mit freundlicher Genehmigung von Dr. Oliveira de Ribeiro)



Abb. 4



Abb. 5



Abb. 6



Abb. 7



Abb. 8



Abb. 4: Laparoskopietrainingsstation. Links im Bild Trainer und Kursgründer Dr. Oliveira de Ribeiro

Abb. 5: Die semirigide URS

Abb. 6: Die Laparoskopiestationen

Abb. 7: Die flexible URS

Abb. 8: Die TUR-Stationen mit speziellen Modellen für die TUR-P und TUR-B

der Teilnehmer*in über den gesamten Kurs ein/e zugeordnete/r Trainer*in sowie eine Arbeitsstation (pro Modul) alleine zur Verfügung stehen (Abb. 4–8). Diese Maßnahme soll einen möglichst tiefgreifenden Lernerfolg garantieren, ist aber auch mit einem nicht zu vernachlässigendem Organisationsaufwand verbunden.

Schnelle Entscheidung für das Bootcamp

Die Idee, diesen Kurs auch in Österreich anzubieten, entstand im Rahmen eines ESRU-Meetings in Prag im Februar 2022. Nach ersten Gesprächen mit Dr. Tiago Oliveira fällten wir rasch die Entscheidung, den Kurs noch in diesem Jahr anzubieten. Nach Kontaktaufnahme mit Prim. Univ.-Doz. Dr. Hruby war auch schnell klar, dass die ASU der richtige Rahmen für die Veranstaltung sein würde. Ein großer Dank

gilt hier Frau Tomek von der ASU-Kongressorganisation.

Entscheidend war schlussendlich vor allem die Zusage von Olympus, uns mit den nötigen Trainingsstationen und dem erforderlichen Equipment zu unterstützen. Weitere Kursmaterialien wurden uns direkt von der EAU aus Amsterdam zugesandt oder von unseren Stammabteilungen zur Verfügung gestellt. Zusätzlich war kurzfristig die Firma Mediplus mit einer Trainingsstation zur suprapubischen Katheteranlage vor Ort.

Zufriedene Teilnehmer

Schließlich konnten wir acht Assistenzärzt*innen im ersten oder zweiten Ausbildungsjahr eine Teilnahme ermöglichen. Dr. Oliveira von der ESU reiste persönlich aus Lissabon an und unterstützte uns in der Gesamtumsetzung sowie als Trainer. Auf-

grund der kurzen Organisationszeit mussten wir kleinere organisatorische Kompromisse eingehen. So konnten wir heuer leider noch nicht bei jeder Station ein 1:1-Betreungsverhältnis anbieten. Das Feedback von Trainern und Teilnehmer*innen war durchwegs positiv (siehe „Stimmen zum ESU Bootcamp“), sodass wir den Kurs mit aufgestocktem Kontingent und hoffentlich mit vielen motivierten Trainer*innen nächstes Jahr erneut anbieten und später dauerhaft in Österreich etablieren wollen. ■

Autor:

Dr. David Oswald

Universitätsklinik für Urologie und Andrologie

Universitätskrankenhaus Salzburg

E-Mail: d.oswald@salk.at

■06

Literatur:

beim Verfasser



Neues aus der Fortbildungskommission

Im Namen der Fortbildungskommission der ÖGU darf ich Sie alle ganz herzlich zu einer weiteren Ausgabe von „Neues aus der Fortbildungskommission“ im *ÖGU Aktuell* begrüßen.

Gemeinsam ist es uns tatsächlich gelungen, das Thema „Fortbildung“ neu zu definieren und wichtige Schritte Richtung Digitalisierung und Modernisierung zu machen, trotz Covid-19 mit all seinen Herausforderungen und Einschränkungen. Die kontinuierliche Förderung der Wissenschaft und Forschung sowie der Fortbildungen in Österreich wird weiterhin zentraler Aspekt meiner Arbeit sein, zumal neue Herausforderungen wie die bundesweiten Kapazitätsreduktionen in der Urologie und der Pflegemangel uns derzeit sehr belasten. Die Agenda der Fortbildungskommission im Jahr 2022 umfasste erneut zahlreiche Projekte, die wichtigsten waren zweifelsfrei die Hybrid-Jahrestagung im Jahr 2022 an einem neuen Veranstaltungsort, die Fortsetzung der Webinar-Serie und die Mitgestaltung und Unterstützung diverser hochkarätiger Veranstaltungen.

Jahrestagung der ÖGU im Hybrid-Format mit neuer Location

Die Jahrestagung 2021 war mit über 400 Teilnehmern, 44 Firmen auf 288,5 m² Ausstellungsfläche und einem Live- und On-Demand-Programm ein voller Erfolg. An dieser Stelle darf ich mich bei allen Mitgliedern für das große Interesse bedanken, vor Ort und online. In Zusammenarbeit mit dem Vorstand, den Arbeitskreisen, zahlreichen Referenten, internationalen Gästen und unseren Partnern aus der Industrie konnten wir die exzellente Arbeit der vergangenen Jahre fortsetzen. Besonders die bereichernden Gespräche und persönlichen Begegnungen, welche zuvor lange Zeit wegen Covid-19 nicht möglich waren, waren für mich von absoluter Wichtigkeit, denn die Förderung von Wissenschaft und Forschung basiert nicht nur auf Vorträgen und Kursen, sondern sicher auch auf persönlichen und sozialen Aspekten.

Nun ist es mir eine besondere Freude, dass ich Sie im November erneut nach Linz einladen darf, diesmal in eine ganz neue Location, das Design Center Linz. Dieses befindet sich im Zentrum von Linz in unmittelbarer Nähe des Kepler Universitätsklinikums und bietet uns die Möglichkeit, durch seine Größe und Attraktivität die Jahrestagung der ÖGU auf ein ganz neues Niveau zu heben.

Ausbau der digitalen Plattform: Webinare, Online-Präsenzen und mehr

Wie bereits in der letzten Ausgabe angekündigt, wird die digitale Plattform der FBK kontinuierlich weitergeführt. Die zentralen Aspekte sind weiterhin die Webinare in Kooperation mit den diversen AKs der ÖGU, die Präsenzen der AKs für das „daily business“ und die gemeinsame E-Learning-Plattform, welche es allen Mitgliedern ermöglicht, auf hochqualitative Inhalte mit DFP-Approbation in ganz einfacher Weise zuzugreifen. Besonders interessant für junge Kolleg*innen ist die Übersicht über die derzeitigen Stipendien und Fördermöglichkeiten, u. a. das Richard-Übelhör-Stipendium, den Best Paper Award und die diversen Reisestipendien der FBK. Gerne stehen die FBK und ich Ihnen jederzeit für Fragen und Feedback zur Verfügung.

7th Michael J. Marberger (MJM) Virtual Annual Meeting – Frontiers in Urology

In Kooperation mit der Medizinischen Universität Wien, dem Wiener Gesundheitsverbund, dem AK Laparoskopie und roboterassistierte Chirurgie, dem AK für bildgebende Diagnostik in der Urologie und dem AUO fand am 10. 12. 21 das traditionelle MJM Meeting in Wien statt – leider aufgrund der gesetzlichen Vorgaben zu

dem Zeitpunkt als virtuelle Veranstaltung. Dennoch war das Meeting ein großer Erfolg. Gemeinsam mit unseren Kooperationspartnern wurde ein intensives virtuelles und interaktives halbtägiges Bildungsprogramm auf die Beine gestellt, das renommierte internationale Experten zusammenbrachte, die die Grenzen in der Urologie 2021 diskutierten. Klinische Schlüsselaspekte waren die Behandlung urologischer Erkrankungen einschließlich Prostata, Blasen-, Nieren- und Hodenkrebs, konzipiert für Urologen und andere an der Behandlung beteiligte Gesundheitsdienstleister. Key Note Speaker war Prof. Sia Daneshmand von der University of Southern California, Los Angeles, USA.

Masterclass in Clinical Cancer Research

Diese Masterclass entstand aus einer Kollaboration von Urologen und Gynäkologen, dem Wissenschaftsausschuss der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (WAAGO/AGO), der ÖGU und der FBK, mit der Zielsetzung, uroonkologisch interessierten Fach- und Assistenzärzt*innen wissenschaftliches Arbeiten näherzubringen. An zwei Tagen wurden gemeinsam mit hochkarätigen nationalen und internationalen Vortragenden zum einen die Grundbausteine wissenschaftlichen Arbeitens (Studiendesign, Wahl des geeigneten Endpunktes, statistische Basics, Ethik, GCP etc.) erarbeitet und zum anderen wurde die kritische Auseinandersetzung mit Studien unter anderem anhand von Fallbeispielen in Kleingruppen erlernt.

Unterstützung des 28th Meeting of the EAU Section of Urological Research (ESUR22)

Unter der Leitung von Prof. Dr. Isabel Heidegger (ESUR Meeting President) findet

die ESUR22 vom 13. bis 15. Oktober 2022 im malerischen Innsbruck statt. Auf dem Treffen präsentieren herausragende internationale Experten die neuesten spannenden Ergebnisse aus mehreren Studien zu urologischen Erkrankungen. Die ESUR22 deckt die folgenden Hauptthemen ab: Tumor-Microenvironment in der Uroonkologie, Stoffwechseleigenschaften urologischer Erkrankungen, hereditäre urologische

Tumorprädisposition, Herausforderungen für die Präzisionsmedizin, die nächste Generation von Targets in der Urologie sowie die jüngsten Fortschritte in der Diagnostik. Darüber finden hochinformativ Workshops statt. Die Fortbildungskommission unterstützt diese herausragende Arbeit unter dem Aspekt, dass eine solch hochkarätige Veranstaltung nach Österreich kommt, mit diversen Preisen und Stipendien. ■

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

■06

TERMINE

3.–4. November 2022

ÖGU-Fortbildung

Design Center Linz

Informationen: www.uro.at

10.–11. November 2022

Fokus Kinderurologie 2022: Aktuelle diagnostische und therapeutische Konzepte

Ordensklinikum Linz Barmherzige

Schwestern, Festsaal

Informationen: www.ordensklinikum.at/kinderurologie2022

18.–19. November 2022

4. Onkologisch-Laparoskopisches und Roboterchirurgisches Herbstsymposium

Stift Göttweig

Informationen: <https://hennrich-pr.at/de/termine/auo-onkolap-robot-herbstsymposium/>

16. Dezember 2022

8th Michael J. Marberger (MJM) Annual Meeting: Frontiers in Urologic Oncology

Van Swieten Saal, Van-Swieten-Gasse 1a,
1090 Wien

Informationen: www.mjm-meeting.at

21. Jänner 2023

Prostata-Meeting 2023

Radisson Blu Park Royal Palace Hotel,
Schlossallee 8, Wien

Informationen: <https://hennrich-pr.at/de/termine/prostatameeting-2023/>

16.–18. Februar 2023

ASCO GU Symposium 2023

New Orleans

Informationen: <https://conferences.asco.org/gu/attend>

16.–18. Februar 2023

ESSM Congress 2023

Rotterdam

Informationen: www.essm.org/education/essm-congress-2023/

10.–13. März 2023

EAU23

Mailand

Informationen: <https://eaucongress.uroweb.org/>

29. März – 1. April 2023

54. Alpenländisches Symposium

Zauchensee

Informationen: stephan.madersbacher@gesundheitsverbund.at

30. März – 1. April 2023

OeGHO- & AHOP-Frühjahrstagung 2023

Congress Innsbruck

Informationen: <https://fruehjahrstagung.at>

14. April 2023

Controversies in Uro-Oncology and Urolithoasis

MedUni Wien, Van Swieten Saal

4.–6. Mai 2023

49. Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und der Bayerischen Urologenvereinigung

Design Center Linz

Informationen: www.uro-tagung.at

2.–3. Juni 2023

bvU-Frühjahrstagung und Mitgliederversammlung 2023

Veranstaltungsort noch offen

Informationen: www.urologisch.at

2.–6. Juni 2023

ASCO Annual Meeting 2023

Chicago

Informationen: www.asco.org

20.–23. September 2023

75. DGU-Kongress

Stuttgart

Informationen: www.urologenportal.de

27.–30. September 2022

52nd ICS Annual Meeting

Toronto

Informationen: www.ics.org/2023

20.–24. Oktober 2023

ESMO-Kongress

Madrid

Informationen: www.esmo.org/meetings/esmo-congress-2023

Prim. Univ.-Prof. Dr. Walter Stackl (1948–2022)

„Alle Patienten sollte man so behandeln, wie man seine Eltern behandeln würde“

Die Österreichische Gesellschaft für Urologie (ÖGU) und enge Kollegen geben mit großer Trauer und Betroffenheit das Ableben von Prim. Univ.-Prof. Dr. Walter Stackl, ehemaliger Abteilungsleiter der Urologischen Abteilung der Krankenanstalt Rudolfstiftung, bekannt.

Walter Stackl wurde am 5. Mai 1948 in Wien geboren, studierte in Wien und promovierte 1974. Er war zunächst an der Chirurgischen Abteilung im Krankenhaus Tulln und anschließend bei Prof. Keminger an der I. Chirurgischen Universitätsklinik in Wien tätig, bevor er von 1975 bis 1979 seine urologische Facharztausbildung an der Universitätsklinik für Urologie bei Prof. Rummelhardt absolvierte. 1980 wechselte er an die Urologische Abteilung der Krankenanstalt Rudolfstiftung, Wien, zu Prof. Marberger, verbrachte dann ein Jahr am Nierensteinzentrum der University of California in San Francisco (UCSF) und habilitierte im Jahre 1988. 1991 erfolgte seine Ernennung zum Vorstand der Urologischen Abteilung der Krankenanstalt Rudolfstiftung als Nachfolger von Prof. Marberger. Ab 1992 leitete er das Ludwig Boltzmann Institut für extrakorporale Lithotripsie und Endourologie. Im Jahr 1995 wurde er zum außerordentlichen Universitätsprofessor ernannt. An der Urologischen Abteilung modernisierte er zunächst das Instrumentarium und motivierte die Mitarbeiter zu Subspezialisierungen. Prof. Stackl führte 1992 zunächst die radikale Prostatektomie über den perinealen Zugang sowie die gaslosen, laparoskopischen Eingriffe an der Niere ein. Zusätzlich baute er die Kinderurologie und die operative Sanierung der Harninkontinenz aus. Auch die Etablierung der geschlechtsangleichenden Chirurgie, in der die Abteilung eine Führungsrolle in Österreich übernahm, geht auf seine Initiative zurück. Seine wissenschaftlichen Schwerpunkte



Prim. Univ.-Prof. Dr. Walter Stackl (1948–2022)

lagen im Bereich der urologischen Onkologie, Kinderurologie und Andrologie. Eine Studie, die er an der UCSF publizierte, schaffte es in den 1980er-Jahren bis zu einer Zitierung im TIME Magazine.

Engagement und großes chirurgisches Geschick

Engagement und großes chirurgisches Geschick

Prof. Stackl war jahrelang Mitglied des Landessanitätsrates für Wien. 2007 war er Präsident der Österreichischen und Co-Präsident der Deutschen Gesellschaft für Urologie. 2008 erhielt er den „Ritter von

Frisch“-Preis und war Ehrenmitglied der Deutschen Gesellschaft für Urologie. Prof. Stackl zeichnete sich durch sein breites medizinisches Wissen und großes chirurgisches Geschick aus. Er war noch ein Allrounder, der von der Steinchirurgie über die onkologische Chirurgie bis hin zur Harnröhrenchirurgie und Inkontinenzchirurgie alle Eingriffe sicher durchführen konnte. Er war bis zu seinem Eintritt in den Ruhestand im Routineprogramm präsent und auch bereit, noch zu fortgeschrittener Stunde in die Klinik zu kommen und jüngeren Kollegen zu helfen. Besonders in anspruchsvollen und zeitweise kritischen Situationen im Operationssaal wurde er immer ruhiger und konzentrierter – ein Zeichen seiner überlegenen Fokussierung. Überhaupt habe ich Walter Stackl niemals laut werden gehört. Er strahlte alleine durch seine Präsenz und sein Charisma Autorität aus. Prof. Stackl machte jeden Tag Visite und kam regelmäßig auch samstagsmorgens zu Besuch ans

Krankenbett. So hatte er immer einen Überblick über die Patienten seiner Stationen.

Vorbild als Arzt, Lehrer, Mentor und Abteilungsleiter

Zudem war er ein hervorragender Lehrer, der besonders den jungen Kollegen immer mit Rat und Tat zur Seite stand. Unter seiner Führung habilitierten sich mehrere Mitarbeiter und besetzten in weiterer Folge urologische Primariate in Wien und Umgebung. Prof. Hörtl übernahm 1991 die Uro-

logische Abteilung des Kaiser-Franz-Josef-Spitals (heute: Klinik Favoriten), Dr. Hasun wurde zum Leiter der Urologie im Sanatorium Hera bestellt, Doz. Albrecht wechselte später als Primarius an das Landeskrankenhaus Mistelbach und diesem wiederum folgte Doz. Wimpissinger nach.

Besonders die interdisziplinäre, aber auch interprofessionelle Zusammenarbeit lag ihm sehr am Herzen. So gab es wissenschaftliche Kooperationen mit vielen anderen Abteilungen der Krankenanstalt Rudolfstiftung und das interne Arbeitsklima war hervorragend. Durch seinen Einsatz formte er eine eigene Abteilungskultur. Das führte dazu, dass es auch beim Pflegepersonal kaum Fluktuationen gab, was die Professionalität der Arbeit wesentlich beeinflusste.

Ein Arzt für alle auch im Ruhestand

Prof. Stackl wechselte mit Jänner 2018 in den wohlverdienten Ruhestand, war aber weiterhin für seine Patienten in der Privatordination tätig. Als Kollege, der einige dieser Patienten weiterbegleiten darf, weiß ich, dass viele ihn mehr als Freund denn als Arzt gesehen haben und bei ihren Konsultationen immer nach Walter Stackls Befinden gefragt haben. Das hat mich immer an die menschlichen Qualitäten erinnert, die Prof. Stackl eigen waren.

An meinem ersten Tag in der urologischen Ambulanz hat er mich zur Seite genommen und gesagt, Patienten, egal welcher Herkunft oder Religion, sollte man so behandeln, wie man seine Eltern behandeln würde. In den Jahren unserer Zusammenarbeit habe ich gesehen, dass das keine leeren Worte für ihn waren. Er war ein Arzt für alle: vom Politiker über den Opernsänger bis zum Gärtner. Er hat kei-

nen Unterschied gemacht und dafür habe ich ihn oft bewundert.

Obwohl wirklich rund um die Uhr erreichbar, hatte Walter Stackl auch Interessen abseits der Medizin. Seine erste große Passion galt der Oper. Dort konnte man ihn meistens antreffen, wenn er nicht im Spital war. Musiker beinahe aller Instrumentengattungen der Wiener Philharmoniker waren in unserer Ambulanz als Patienten vertreten. Dazu mischten sich Opernsänger, Dirigenten und Schauspieler. Seine zweite Passion galt dem Reisen. Es gibt wenige Orte, an denen er nicht gewesen ist. Der Beleg dafür sind unzählige Ansichtskarten, die er aus allen Ecken der Welt an die Abteilung gesendet hat.

Nun hat er nach langer, schwerer Krankheit seine letzte Reise angetreten.

Gerade heute ist es wichtig und nicht aus der Zeit gefallen zu sagen:

Walter Stackl war ein Vorbild, als Arzt und Urologe, aber vor allem als Mensch. ■

Autor: Doz. Dr. **Christoph Springer**, MBA

Facharzt für Urologie

Klinik Favoriten, Wien

■06



Ergebnisorientierung statt Prozessorientierung

Wie die wertorientierte Gesundheitsversorgung die Herausforderungen unseres Gesundheitssystems bewältigen könnte

Das Gesundheitssystem in Österreich ist, genau wie in vielen anderen Ländern der Welt, mit einem grundlegenden Problem konfrontiert: Es ist nicht so organisiert und strukturiert, dass es den Mehrwert für die Patient*innen ins Zentrum stellt. Das hat viele Gründe, unter anderem ist die Gesundheitsindustrie nicht auf die Patient*innen und ihre Bedürfnisse ausgerichtet.

In Österreich haben glücklicherweise alle Menschen dank des allgemeinen Versicherungssystems ungehinderten Zugang zu medizinischer Versorgung. Dieses System ist jedoch nicht primär auf Nutzen ausgerichtet. Staatliche Krankenhäuser werden beispielsweise dafür belohnt, dass sie die Kosten niedrig halten, indem sie verschiedene Maßnahmen ergreifen, die eine optimale Versorgung der einzelnen Patient*innen erschweren. Darunter fallen zum Beispiel Beschränkungen des Zugangs zum Krankenhaus (aktuell unter dem Vorwand von Corona oder von Pflegemangel), das Ausüben von Druck auf Ärzt*innen, internationalen Patient*innen trotz Kostendeckung die Behandlung zu verweigern, oder unattraktive Gehaltsstrukturen für das Gesundheitspersonal, die zu wiederholten Streichungen von Dienstleistungen (Schließung von Stationen, Absagen von Operationen) und anderen Services führen.

Abwälzung von Kosten

Privatkliniken werden im Gegensatz dazu für die Steigerung des Patient*innen-aufkommens und für die Verlagerung komplizierter Fälle in staatliche Krankenhäuser belohnt. Die Krankenkassen versuchen systematisch, die Preise von Unternehmen und Anbieter*innen herunterzuhandeln und verlieren dabei das Ziel aus den Augen, die Gesundheit der Patient*innen zu verbessern. Darüber hinaus ist fraglich, ob private Krankenversicherungen ihre Patient*innen bei der Verbesserung ihres Ge-

sundheitszustands wirklich unterstützen. Der Markt belohnt nicht den Nutzen, sondern die Volumen- und Kostenverschiebung, das heißt, die Abwälzung der Kosten von einer Einrichtung auf eine andere und die zunehmende Überwälzung der Kosten auf die kranken Menschen.

Fragmentierung der Gesundheitsversorgung

Ein weiteres Beispiel dafür, dass die Organisation der Gesundheitsversorgung nicht auf die Bedürfnisse der Patient*innen abgestimmt ist, ist die Zersplitterung der Gesundheitsversorgung, die nach Fachgebieten und Eingriffen organisiert ist.

So konsultieren die Patient*innen auf der Suche nach der Lösung für ihre medizinische Frage unterschiedliche Fachärzt*innen in verschiedenen Abteilungen und unterziehen sich diversen Eingriffen, die von getrennten Verwaltungsstrukturen finanziert werden. Wirklichen Mehrwert würde es schaffen, wenn es gelänge, die Expertise der Fachrichtungen und die erforderlichen Maßnahmen über den gesamten Versorgungszyklus der Patient*innen zu integrieren. Das gilt für alle Krankheiten des Menschen, seien es Diabetes, Krebs, Demenz oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die Versorgung ist derzeit auf die traditionellen Abteilungen und Fachgebiete ausgerichtet, die sich mit den jeweiligen Erkrankungen befassen.

Kritisch zu bewerten ist, dass wir den erbrachten Wert nicht umfassend messen –

wir messen nicht einmal die Gesundheitsergebnisse. Es ist sehr schwer, den Wert in einem Gefüge zu steigern, in dem er nicht erfasst wird und in dem die Preisgestaltung die Fragmentierung und die mangelnde Koordination im System noch verstärkt.

Heute bezahlen wir im Wesentlichen für einzelne Dienstleistungen. So entlohnt zum Beispiel das Versicherungssystem den Arzt/die Ärzt*in getrennt vom Krankenhaus, den Radiologen/die Radiolog*in getrennt von dem Chirurgen/der Chirurg*in, den Chirurgen*die Chirurg*in getrennt von dem Anästhesisten/der Anästhesist*in, das Krankenhaus getrennt vom Rehabilitationszentrum oder den Arzt/die Ärzt*in in der Praxis getrennt von dem Arzt/der Ärzt*in im Krankenhaus. Dieses Vergütungssystem ermutigt die verschiedenen Dienstleister*innen dazu, unabhängig voneinander die gleiche Leistung mehrfach zu erbringen, anstatt den Gesamtwert zu optimieren, der im Hinblick auf die Patientenergebnisse pro ausgegebenem Euro tatsächlich erbracht wird.

Mit anderen Worten: Das Grundproblem unseres derzeitigen Gesundheitssystems ist, dass die Struktur des Systems vom Wert abgekoppelt ist.

Verbesserungen sind möglich: elektronische Krankenakte

Wir können jedoch viel tun, um den Nutzen zu verbessern. Ein einheitliches elektronisches Patient*innendatensystem ist z.B. eine notwendige Technologie, die tief in die Gesundheitsversorgung eingebettet werden

muss. Sie ermöglicht eine integrierte Versorgung, bei der alle Expert*innen, Fachrichtungen und Mitarbeiter*innen des Gesundheitswesens über dieselben Informationen verfügen. Das ist vor allem wichtig, wenn es um den Austausch von Informationen, um die vollständigen Daten der Patient*innen oder ihren Gesundheitszustand geht. Derzeit ist es so, dass jede Praxis und jede Fachrichtung ihre eigenen Unterlagen hat und häufig nicht informiert ist, welche Leistungen bereits von anderen Gesundheitsdienstleister*innen erbracht wurden. Wir wissen auch, dass elektronische Krankenakten eine Plattform für die Maßnahmenbewertung sind, d. h., dass sie für die sorgfältige Messung der Ergebnisse über den gesamten Behandlungszyklus hinweg genutzt werden können. Elektronische Krankenakten könnten auch die exakte Ermittlung der Gesamtkosten ermöglichen. Derzeit interessieren wir uns nicht wirklich für die Kosten eines einzelnen Eingriffs, sondern für die Kosten des gesamten Versorgungszyklus. Wir müssen aber die Gesamtkosten optimieren und nicht versuchen, die Belastungen für einzelne Eingriffe zu minimieren.

In der Tat wissen wir, dass wir im Gesundheitswesen mehr für bestimmte Dinge wie Screening und Früherkennung ausgeben sollten, was im späteren Verlauf des Behandlungszyklus zu Ersparnissen führt, weil es zum Beispiel Zusatztherapien, Krankheitsrückfälle oder Komplikationen minimiert. Ohne elektronische Krankenakten, die wirklich alle Fachbereiche und Dienstleistungen innerhalb und außerhalb des Krankenhauses abdecken, können wir jedoch nicht einmal ansatzweise über diese Fragen nachdenken.

Innovation ist gefragt

Ein weiterer Teil des Weges zur Überwindung der Grenzen des heutigen Ge-

sundheitswesens ist die Förderung von Innovation. In der Tat verändert und verbessert sich die medizinische Wissenschaft sehr schnell. Ein ideales neues Gesundheitsversorgungssystem muss auf ständige Innovation ausgerichtet sein. Ein solches System muss schnell die neuesten Technologien, Geräte, Protokolle, Medikamente und Dienstleistungen einführen, die es Ärzt*innen ermöglichen, effizienter zu arbeiten, die Patient*innen dabei unterstützen, schneller gesund zu werden, und die helfen, Komplikationen zu verringern.

Zurzeit setzen wir Innovationen nicht ausreichend effizient ein. Das liegt vor allem daran, dass es für die Leistungserbringer*innen im Gesundheitswesen keine Anreize gibt, diese zu integrieren. Zusätzlich arbeiten die Akteur*innen unseres Gesundheitsversorgungsmodells isoliert voneinander und betrachten ihren kleinen Teil des Patient*innenversorgungszyklus für sich. In der Tat wird Innovation von der Verwaltung und den Kostenträgern/Versicherungen oft als Feind wahrgenommen. Bei jeder Innovation müssten wir bewerten, wie sie den gesamten Krankheitszyklus verändern kann und wie wir den gesamten Prozess kontinuierlich optimieren können. Viele der Bedenken hinsichtlich des Einsatzes und der Kosten von neuen Technologien im Gesundheitswesen sind nicht der Technologie selbst geschuldet, sondern spiegeln die Art unseres Gesundheitssystems und die Weise, wie wir bezahlen, wider.

Ergebnis- statt Prozessmessung

Wir müssen und können die Ergebnisse der Gesundheitsversorgung wirksam messen. Diese Bestrebungen nehmen jetzt erfreulicherweise Fahrt auf. Leider besteht der Ansatz derzeit jedoch darin, die Prozesse der Versorgung, nicht aber die Ergebnisse zu ermitteln.

Versorgungsprozesse sind zum Beispiel Fragen, ob der Arzt/die Ärzt*in das richtige Medikament zur richtigen Zeit verschrieben hat oder ob der richtige Test zur richtigen Zeit durchgeführt wurde. Im Grunde genommen erfolgt die Messung von Prozessen, also der Art und Weise, wie Ärzt*innen/Teams Medizin praktizieren, auf der Grundlage der evidenzbasierten Medizin der Vergangenheit. Diese Prozesse ergeben sich häufig aus Leitlinien, die zusammenfassen, was wir aus klinischen Studien und Expertenkonsensen gelernt haben. Sie dienen dazu, sicherzustellen, dass der Arzt/die Ärzt*in das Richtige tut.

Das grundsätzliche Problem bei der Messung von Prozessen ist, dass sie nicht einmal einen kleinen Teil der Komplexität der tatsächlichen Versorgung von Patient*innen erfassen – und das selbst bei relativ einfachen Krankheiten. In der Tat gibt es eine Vielzahl von Faktoren, die bei der Behandlung einzelner Patient*innen eine Rolle spielen. Leitlinien können diese niemals alle abdecken. Das Problem mit Leitlinien ist, dass sie den Status quo einfrieren: Sie sind innovationsfeindlich. Leitlinien hinken immer Monate bis Jahre hinter den besten Methoden her. Wenn man also Ärzt*innen zwingt, Leitlinien zu befolgen, anstatt ihnen zu ermöglichen, herauszufinden, wie sie ihr Handeln verbessern können, bremst man Innovation. Wir müssen daher vom Prozessansatz, den wir derzeit verwenden, zum Ansatz der Ergebnismessung übergehen. Klarerweise ist es notwendig, die Prozesse weiterhin zu messen, diese Tätigkeit kann man aber den Anbieter*innen und den Organisationen selbst überlassen.

In keiner anderen Branche vergleicht man Prozesse zwischen Unternehmen, vielmehr erfolgen Ergebnismessungen. Im Fall der Urologie geht es dabei um gesundheitliche Ergebnisse. Wir müssen zum Beispiel messen, wie gut es dem Patienten/der

Patient*in ging, ob er/sie überlebt hat, wie nah er/sie an der Genesung war, wie schnell diese verlief, wie komplex der Prozess war, wie schwerwiegend die Komplikationen waren, wo und wie oft es Rückfälle gab und wie schnell oder wie schwerwiegend diese waren. Unglücklicherweise hat diese Vorgangsweise in Österreich noch nicht einmal ansatzweise Fuß gefasst, obwohl die Messung der Ergebnisse der größte Hebel zur Verbesserung des Gesundheitswesens für jeden Leistungserbringer und jedes Krankenhaus bei jeder Erkrankung ist.

Es gibt eine wachsende und überzeugende Menge an Literatur, die beweist, dass wir durch die Messung von Ergebnissen dramatische Wertsteigerungen erzielen können, indem wir nicht nur die Gesundheit der Patient*innen verbessern, sondern gleichzeitig auch die Kosten für ihre Versorgung senken. Ich hoffe, dass wir allmählich unsere Bequemlichkeit und unseren mangelnden Willen überwinden können, um zu begreifen, dass die Messung von Gesundheitsergebnissen der ers-

te Schritt zu einer wirklichen Verbesserung des Gesundheitswesens sowohl für die Patient*innen als auch für die Gesellschaft ist.

Zusammengefasst bin ich der Überzeugung, dass die wertorientierte Gesundheitsversorgung heute eines der wichtigsten Themen in der Transformation des Gesundheitswesens ist. Wertorientierte Ansätze zur Organisation der Gesundheitsversorgung sind entscheidend für die Verbesserung der Gesundheitsergebnisse von Patient*innen weltweit und für die Kontrolle der Gesundheitskosten, die zunehmend unbeherrschbarer werden. Insbesondere wir als Ärzt*innen dürfen nicht vergessen, dass der Wert für die Patient*innen das übergeordnete Prinzip bei der Organisation und der Verwaltung eines Gesundheitsversorgungssystems sein muss.

Durch eine wertorientierte Gesundheitsversorgung ermöglichen wir die kontinuierliche Suche nach dem optimalen Kompromiss zwischen objektivem und subjektivem Nutzen für die einzelnen Patient*innen. Damit können die hohe

Qualität und die Kosteneffizienz der medizinischen Versorgung für alle Patient*innen nachhaltig gesichert werden.

Konsequenterweise sollten wir in der Urologie auch bei anderen Aspekten der wertorientierten Gesundheitsversorgung Vorreiter*innen sein: Zum Beispiel bei der Entwicklung und der Umsetzung von Strategien für eine symbiotische Partnerschaft zwischen niedergelassenen Ärzt*innen und Spitalsärzt*innen. Nur so können wir nachhaltig mehr für unsere Patient*innen erreichen. ■

Autor:

Univ.-Prof. Dr. **Shahrokh F. Shariat**

Universitätsklinik für Urologie,

Medizinische Universität Wien

E-Mail: shahrokh.shariat@meduniwien.ac.at

■06

Literatur:

beim Verfasser

TERMIN

8th Michael J. Marberger Annual Meeting Frontiers in Urology

16. Dezember 2022, ab 13:00 Uhr

Ort:

Van-Swieten-Saal, Van-Swieten-Gasse 1a, 1090 Wien

Wissenschaftliche Leitung:

Univ.-Prof. Dr. **Shahrokh F. Shariat**

Univ.-Klinik für Urologie

Comprehensive Cancer Center

Medizinische Universität Wien



© Medizin Wien/C. Houdak

Das 8th Michael J. Marberger Annual Meeting ist ein intensives, interaktives halbtägiges Fortbildungsprogramm, das renommierte internationale Experten zusammenbringt, um über Grenzen in der Urologie zu diskutieren. Es erwarten Sie einige der innovativsten Gastredner, darunter **Bertrand Tombal, Marek Babjuk, Eva Comperat, Maria DeSantis, Dimitry Enikeev, Paolo Gontero, Sakineh Hajebrahimi, Brian Keith McNeil, Peter Nyirady, Ganesh Palapattu, Manuela Schmidinger** und **Kemal Sarica**.

Die Tagung fokussiert auf wichtige klinische Themen bei der Behandlung von urologischen Krebserkrankungen sowie von Urolithiasis, Inkontinenz und BPH. State-of-the-Art-Vorträge geben Klinikern und wissenschaftlich Forschenden ein Update über die wichtigsten Themen des Jahres 2022, mit dem Ziel, ein hohes Versorgungsniveau weiterhin beizubehalten und Outcomes zu optimieren.

Weitere Informationen, Programm und Anmeldung: www.mjm-meeting.at



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 71.

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

Univ.-Prof. Dr. Lukas Lusuardi
Uniklinikum Salzburg (SALK)
Universitätsklinik für Urologie & Andrologie
E-Mail: l.lusuardi@salk.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
Nationale Studienkoordinatorin
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

Prim. apl. Prof. Dr. Johannes Meran
Barmherzige Brüder Wien
E-Mail: studien@bbwien.at

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

Prim. apl. Prof. Dr. Johannes Meran
Barmherzige Brüder Wien
E-Mail: studien@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

TROPICs: 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

Prim. apl. Prof. Dr. Johannes Meran
Barmherzige Brüder Wien
E-Mail: studien@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

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

Univ.-Prof. Dr. Lukas Lusuardi
Uniklinikum Salzburg (SALK)
Universitätsklinik für Urologie & Andrologie
E-Mail: l.lusuardi@salk.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

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

ADAM: A Randomized, open-label, Phase 2 Study of Adjuvant Apalutamide or Standard of Care in Subjects with High-risk, Localized or Locally Advanced Prostate Cancer After Radical Prostatectomy (Uniklinikum Münster)

Studien-Koordinatoren:

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Isabel Maria Heidegger-Pircher
Nationale Studienkoordinatorin
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

Priv.-Doz. Dr. Thomas Kunit
Uniklinikum Salzburg (SALK)
Universitätsklinik für Urologie & Andrologie
E-Mail: t.kunit@salk.at

A Phase III Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Determine the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination With Tremelimumab and Enfortumab Vedotin or Durvalumab in Combination With Enfortumab Vedotin for Perioperative Treatment in Patients Ineligible for Cisplatin Undergoing Radical Cystectomy for Muscle Invasive Bladder Cancer (VOLGA) (Sponsor: AstraZeneca)

Studien-Koordinatoren:

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

Univ.-Prof. Dr. Lukas Lusuardi
Uniklinikum Salzburg (SALK)
Universitätsklinik für Urologie & Andrologie
E-Mail: l.lusuardi@salk.at

A Phase 1b Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Delta-like Protein 3 Half-life Extended Bispecific T-cell Engager AMG 757 in Subjects with De Novo or Treatment Emergent Neuroendocrine Prostate Cancer (Sponsor: Amgen)

Studien-Koordinator:

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

A Phase III Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study Assessing the Efficacy and Safety of Capivasertib + Abiraterone Versus Placebo + Abiraterone as Treatment for Patients with De Novo Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC) Characterised by PTEN deficiency (CAPITello-281) (Sponsor: AstraZeneca)

Studien-Koordinatoren:

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

Priv.-Doz. Dr. Thomas Kunit
Uniklinikum Salzburg (SALK)
Universitätsklinik für Urologie & Andrologie
E-Mail: t.kunit@salk.at

A Phase 3, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of UGN-102 as Primary Chemoablative Therapy in Patients with Low Grade (LG) Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (NMIBC) at Intermediate Risk (IR) of Recurrence (Sponsor: Urogen Pharma)

Voraussichtlicher Start:

4. Quartal 2022

Studien-Koordinator:

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

Multicenter Phase 3 Pivotal Study to Evaluate the Safety and Efficacy of TOOKAD (padeliporfin) Vascular Targeted Photodynamic Therapy in the Treatment of Low Grade Upper Tract Urothelial Cancer (Sponsor: Steba Biotech)

Voraussichtlicher Start:

4. Quartal 2022

Studien-Koordinator:

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

■06



ASCO Annual Meeting 3.–7. Juni 2022, Chicago

Neue Erkenntnisse zum Prostatakarzinom

Die Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO) fand 2022 in Chicago statt und war sowohl vor Ort als auch virtuell zu besuchen. Im Folgenden werden die wesentlichen Erkenntnisse, die zum Prostatakarzinom präsentiert wurden, stadienabhängig dargelegt.

Das lokoregionäre Stadium

Die Salvage-Radiotherapie (sRT) nach radikaler Prostatektomie (RPE) zeigt einen Vorteil im Gesamtüberleben (OS), wenn sie wie in der RTOG-9601-Studie¹ mit einer Androgendeprivation (ADT) und mit der Gabe von Bicalutamid über 24 Monate durchgeführt wird. Außerdem kommt es in der GETUG-AFU-16-Studie² in Kombi-

nation mit einer sechsmonatigen ADT-Monotherapie zu einem Vorteil beim progressionsfreien Überleben (PFS). Die dreiarmlige RADICALS-HD-Studie ohne ADT sowie mit ADT über sechs und 24 Monate harret noch ihrer Daten.

In der nun auf der ASCO-Jahrestagung von Phuoc Tran vorgestellten doppelblinden, multiinstitutionellen, randomisierten Phase-II-Studie SALV-ENZA³ wurde sRT

mit Enzalutamid (Enza) vs. sRT mit Placebo (Plc) hinsichtlich der FFPP („freedom from prostate-spezifisch antigen [PSA] progression“) getestet. Nach 34 Monaten Follow-up (FU) liegt ein Benefit mit einer HR von 0,42 und einem $p=0,031$ vor. Für Daten zum Gesamt- und metastasenfremem Überleben gibt das FU noch keine Aufschlüsse. Unter sämtlichen getesteten Subgruppen hatten jene mit pT3-Tumoren

(nach TNM-Klassifikation) und positivem Schnittrand (R+) den größten Benefit. Ein Assessment des klinischen Benefits wird nun ausschlaggebend sein.

Mit dem monoklonalen Antikörper Enoblituzumab⁴ werden auf Basis einer ADCC („antibody-dependant cellular cytotoxicity“) negative immunmodulatorische Signale aggressiver B7-H3-Tumorzellen blockiert und damit wird die zytotoxische Lymphozytenfunktion verstärkt. In einer neoadjuvanten Sequenz von Prostatabiopsie – Tumorsequenzierung – Verabreichung von sechs wöchentlichen Enoblituzumab-Zyklen – RPE mit neuerlicher Tumorzellsequenzierung einer „Very high“-Risikogruppe von 33 Patienten fand sich bei der Hälfte ein PSA-Abfall und bei 66% eine PSA-Progressionsfreiheit nach einem Jahr.

Fatigue und grippeähnliche sowie geringe neurologische Symptome beweisen neben der Durchführbarkeit und den verbesserten klinischen Resultaten auch die Sicherheit dieses neuen Therapieansatzes im neoadjuvanten Tumorstadium.

Das metastasierte hormonsensitive Stadium

Zur ENZAMET-Studie⁵ wurde nach 68 Monaten ein FU gemacht (Abb. 1). Diese Phase-III-Studie zum metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) ergab, dass ADT in Kombination mit Enzalutamid zu einem längeren OS und PFS führt als ADT mit einem ARI (Androgenrezeptorinhibitor) älterer Generation wie Bicalutamid. Interessant war, dass in der Studie ca. 45% aller Patienten auch Docetaxel (Doce) erhielten.

Dabei zeigten 2019 nur die sekundären Endpunkte einen Trend zum Vorteil des Triplets ADT/Enza/Doce, nicht aber das OS. Der OS-Benefit der Gesamtpopulation bleibt weiterhin mit einer HR von 0,7 bestehen und verbesserte sich um 10% in fünf Jahren mit einem ausgeprägten Cross-over von 76%.

Der Endpunkt medianes Überleben ist in der Enzalutamid-Gruppe noch nicht erreicht und liegt in der Vergleichsgruppe bei 73 Monaten. Da die ENZAMET-Studie eine repräsentative All-Comer-Studie ist, konnten in einer deskriptiven explorativen Analyse der Einfluss des Ausmaßes der Metas-

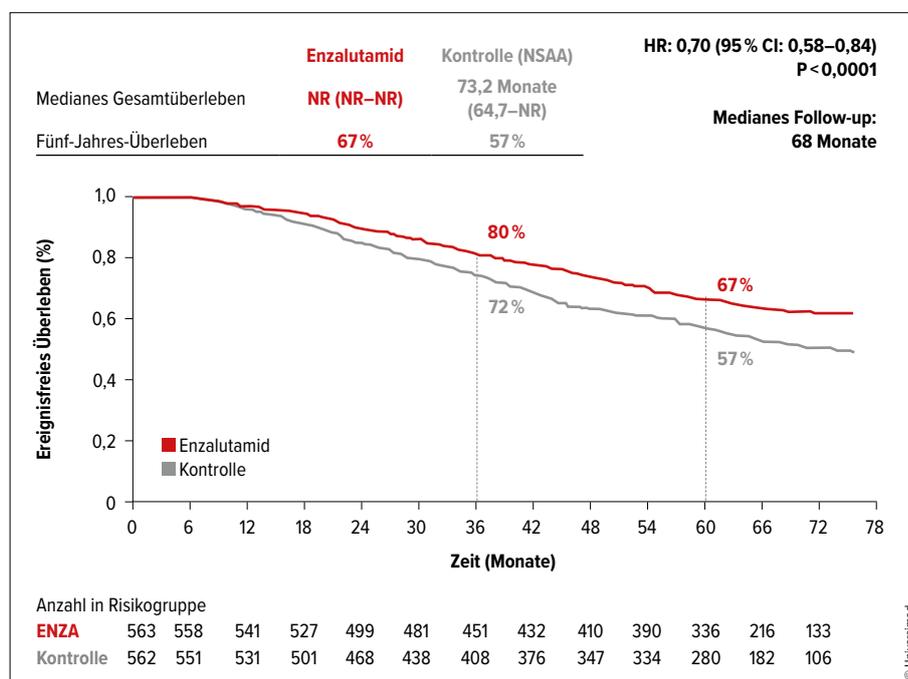


Abb. 1: Die ENZAMET-Studie: medianes Gesamtüberleben (OS) und Fünf-Jahres-Überleben

tasierung („high volume“ vs. „low volume“), der Zeitpunkt derselben (syn- oder metachron) und der Einfluss der gleichzeitigen Docetaxel-Gabe untersucht werden. Der größte Benefit für Enzalutamid wurde dabei in der „Low volume“-Gruppe gefunden, ein Trend zugunsten von Docetaxel lag in der de novo „High volume“-Gruppe vor.

Die Autoren der kürzlich publizierten ARASENS-Studie, die den Überlebensvorteil des Triplets ADT/Darolutamid und Docetaxel gegenüber ADT und Docetaxel bewiesen, fanden in einer Post-hoc-Analyse,⁶ dass ein nicht nachweisbarer PSA-Wert nach 24 und 36 Monaten bei der Kombination mit Darolutamid häufiger erreicht und das OS gegenüber den Patienten verlängert wurde, deren PSA nachweisbar blieb. Auch wurde die PSA-Progression verzögert und ein länger dauern des Ansprechens erreicht.

Das metastasierte kastrationsresistente Stadium: ¹⁷⁷Lu-PSMA-617/²²³Ra

Michael Hofman stellte ein Update der TheraP-Studie⁷ nach drei Jahren vor, die OS als sekundären Endpunkt hatte. Diese Phase-III-Studie verglich die Gabe von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 mit Cabazitaxel bei Pati-

enten mit einem mCRPC nach Vortherapie mit Docetaxel. Das OS ist nun mit einer HR von 0,97 nicht signifikant unterschiedlich zu Cabazitaxel und lag beim medianen Gesamtüberleben bei 19 Monaten. 28% der Patienten der ITT-Population waren allerdings aufgrund von „screening failures“ nicht qualifiziert, sodass die Studie hinsichtlich des OS als „underpowered“ gilt. Außerdem zeigte diese Population ein schlechteres klinisches Ergebnis (Abb. 2).

Zusammenfassend muss festgehalten werden, dass ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 mit einer höheren PFS-Rate nach zwölf Monaten von 19% vs. 3%, einer besserem PSA-Response, einer günstigeren Lebensqualität (QoL) und einem nun mit dem bei Behandlung mit Cabazitaxel, einer ebenfalls lebensverlängernden Substanz, identen OS zweifellos zum Armamentarium der Therapie des mCRPC gehört.

Weiters wurde eine Post-hoc-Subgruppenanalyse der VISION-Studie⁸ vorgestellt. Diese Phase-III-Zulassungsstudie für ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in den USA untersuchte das Radionuklid gegen den SoC (Standard of Care) bei Patienten mit einem mCRPC, die zuvor zumindest einen ARI und eine taxanhaltige Chemotherapie bekommen hatten. Beide primären Endpunkte, rPFS (radiografisches PFS) und

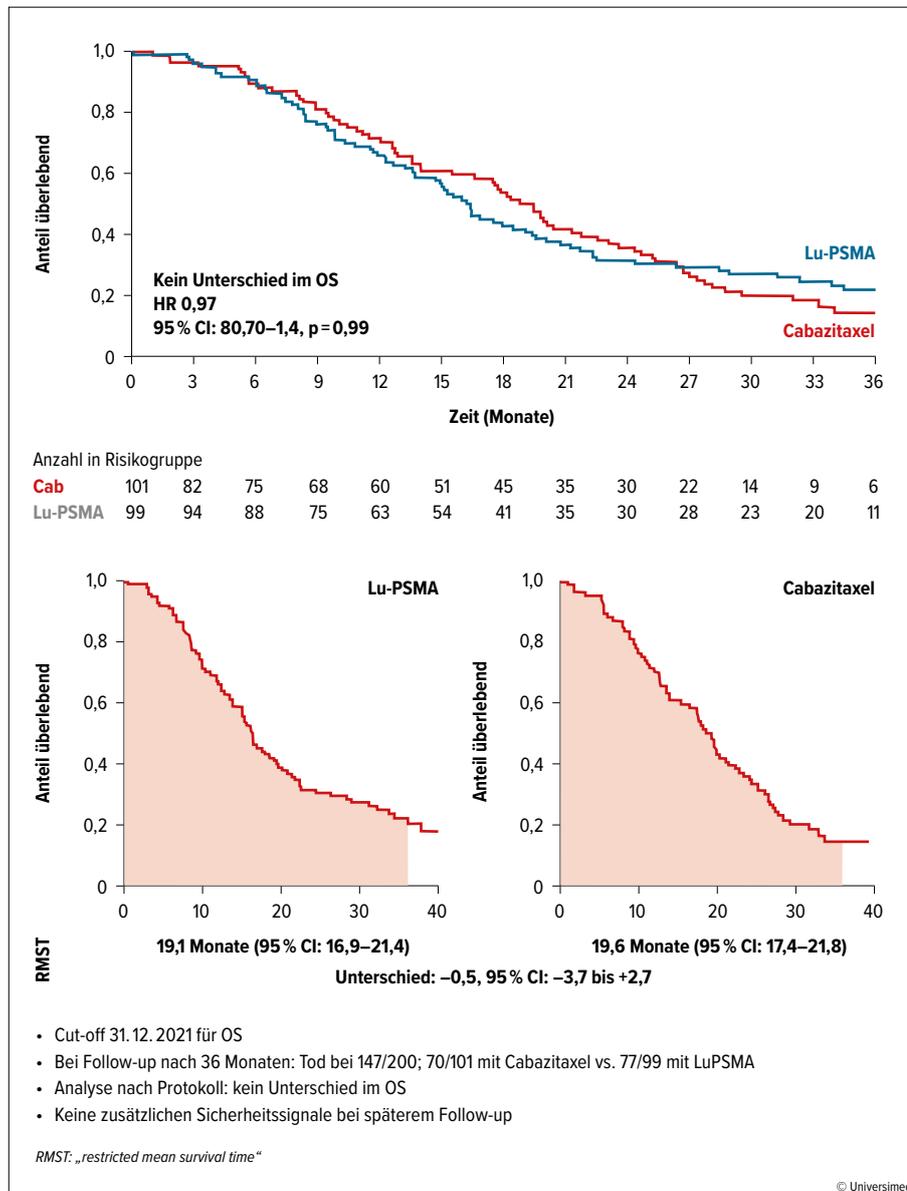


Abb. 2: Gesamtüberleben (OS) in der Interventionsgruppe beim Drei-Jahres-Follow-up der Therapie-Studie

OS, waren zugunsten von $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ verlängert (Abb. 3).

Nun wurde die Konsistenz des Therapieeffekts in den Subgruppen mit vorher und gleichzeitig gegebenen Therapien, wie ARI, BHA („bone health agents“) und Radiotherapie, untersucht. Dabei blieben sowohl der PFS- als auch der OS-Benefit aufrecht, unabhängig von den Therapien, die Patienten zuvor und während der $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ -Gabe erhalten hatten.

Interessant und hypothesengenerierend war auch, dass das OS etwas länger war, wenn die Patienten gleichzeitig einen ARI

(fragliche Upregulation von prostataspezifischem Membranantigen [PSMA]) oder zuvor nur eine Chemotherapie bekamen. Weiters wurde in der VISION-Studie untersucht, ob ein SUV („standard uptake value“-Wert in der diagnostischen Ga-68-markierten Positronenemissionstomografie (PET) vor $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ -Gabe mit dem klinischen Outcome assoziiert sein kann.⁹ Tatsächlich hatten die Patienten, deren medianer SUV > 10 lag, ein mit 21 Monaten vs. 14,5 Monate längeres OS als die, deren SUV niedriger als sechs war. Ähnliches gilt mit elf Monaten vs. sechs

Monate auch für das PFS. Somit könnte der mediane SUV > 10 ein sowohl prognostischer als auch prädiktiver Biomarker sein bzw. werden. Das Fehlen von PSMA-positiven Läsionen im Knochen und in der Leber war mit einem besseren Outcome assoziiert und bedeutet, dass Lymphknotenmetastasen am besten ansprechen.

Eine weitere Post-hoc-Analyse¹⁰ ergab, dass insgesamt über 50% der Patienten fünf bis sechs Zyklen von $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ verabreicht wurden, ohne dass die Frequenz von „treatment-emergent adverse events“ (TEAE) und „treatment-related adverse events“ (TRAE) sich veränderte. In der REASSURE-Studie, einer laufenden prospektiven, nichtinterventionellen Sicherheitsstudie zu ^{223}Ra , konnte die prominente Studiengruppe um Nicholas James zeigen, dass ein Absinken der alkalischen Phosphatase (ALP) zwölf Wochen nach der ersten Radiumgabe mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert ist (Abb. 4).¹¹

Dabei wurde ein Cut-off von 147 U/l herangezogen. Sowohl der Abfall der ALP bei Patienten mit einem Baseline-Wert über 147 U/l als auch bei jenen mit einem Wert unter 147 U/l führte zu einem längeren Gesamtüberleben (median 12,9 und 23 Monate) als bei den Patienten, die kein Absinken zeigten. Ein Ausgangswert unter 147 U/l brachte nach Absinken dabei den größten Benefit mit 23 Monaten vs. 16,4 Monate ohne Absinken. Die Berücksichtigung der anderen Variablen wie PSA oder Hämoglobin (Hgb) veränderte dieses Ergebnis nicht, sodass mit der Dynamik der ALP zukünftige Patienten für eine ^{223}Ra -Therapie selektioniert werden können.

Eine retrospektive Analyse der RALU-Studie¹², die an deutschen nuklearmedizinischen Zentren den Effekt und die Sicherheit von $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ nach der Gabe von ^{223}Ra untersuchte, bestätigte die Durchführbarkeit der Sequenz mit einer akzeptablen Hämatotoxizität. 43% der Patienten wiesen eine G3/4-Nebenwirkung auf. Dabei war die Anämie mit 35% vor der Thrombopenie mit 12% in der G3/4-Toxizität führend. Die Ansprech- und Überlebensraten entsprachen denen in der VISION-Studie und bestätigten den frühzeitigen Einsatz von ^{223}Ra vor $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$, der zu einer optimierten Sequenz zweier „life prolonging agents“ führt.

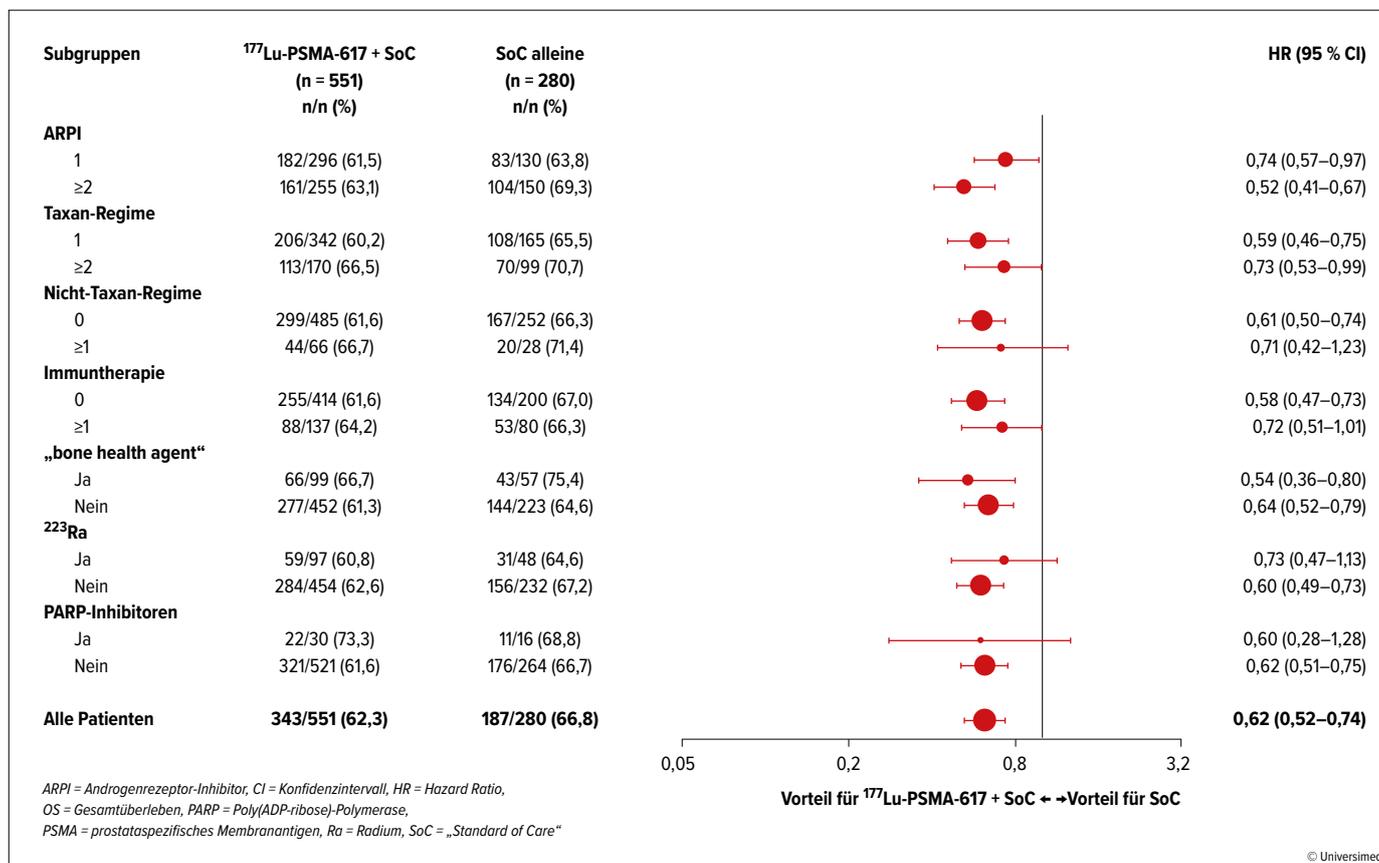


Abb. 3: Die VISION-Studie: Gesamtüberleben (OS) nach vorhergehenden Therapien: Die Vorteile im OS waren über alle Therapie-Subgruppen hinweg konsistent

Die immunonkologische (IO) Therapie konnte bislang beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom noch keine wirklichen Vorteile zeigen, weil der Tumor als immunologisch „kalt“ eingestuft wird (Pembrolizumab in der KEYNOTE-199-Studie, Ipilimumab/Nivolumab in der CheckMate650-

Studie und Atezolizumab). Zwar noch in der Phase I, aber doch mit bemerkenswerten Daten stellte sich jetzt in der PRINCE-Studie¹³ die Kombination aus ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 mit Pembrolizumab beim mCRPC dar (Abb. 5). Nach entsprechendem PSMA-PET-Imaging mit nachfolgenden sechs Zy-

klen ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 und 35 Zyklen Pembrolizumab fand sich bei 76% der 37 unselektierten Patienten eine PSA-Reduktion von >50%. Dieses Ergebnis deutet einen synergistischen Effekt der IO- und der Radioliganden-Therapie an (46% in der VISION-Studie; 6–10% in den IO-Studien).

Eine Abbruchrate von 19% für Pembrolizumab ist allerdings bei einem 12,2-monatigen PFS und einem 17,8-monatigen OS in diesem prognostisch schlechten Tumorstadium durchaus als tolerabel zu werten.

PARP-Inhibitoren beim mCRPC

Nach den beiden Phase-III-Kombinationsstudien mit PARP-Inhibitoren, der unselektierten PROPEL-Studie mit Abirateron und Olaparib und der nach Biomarker selektierten MAGNITUDE-Studie mit Abirateron und Niraparib, stellen sich verschiedene Fragen. So besteht unter anderem Interesse am synergistischen Effekt beider

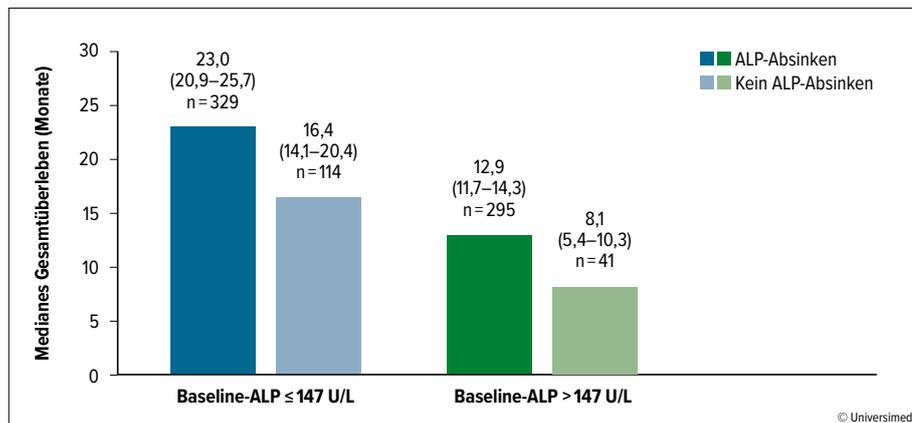


Abb. 4: Absinken der alkalischen Phosphatase in der REASSURE-Studie, Woche 12 und Gesamtüberleben

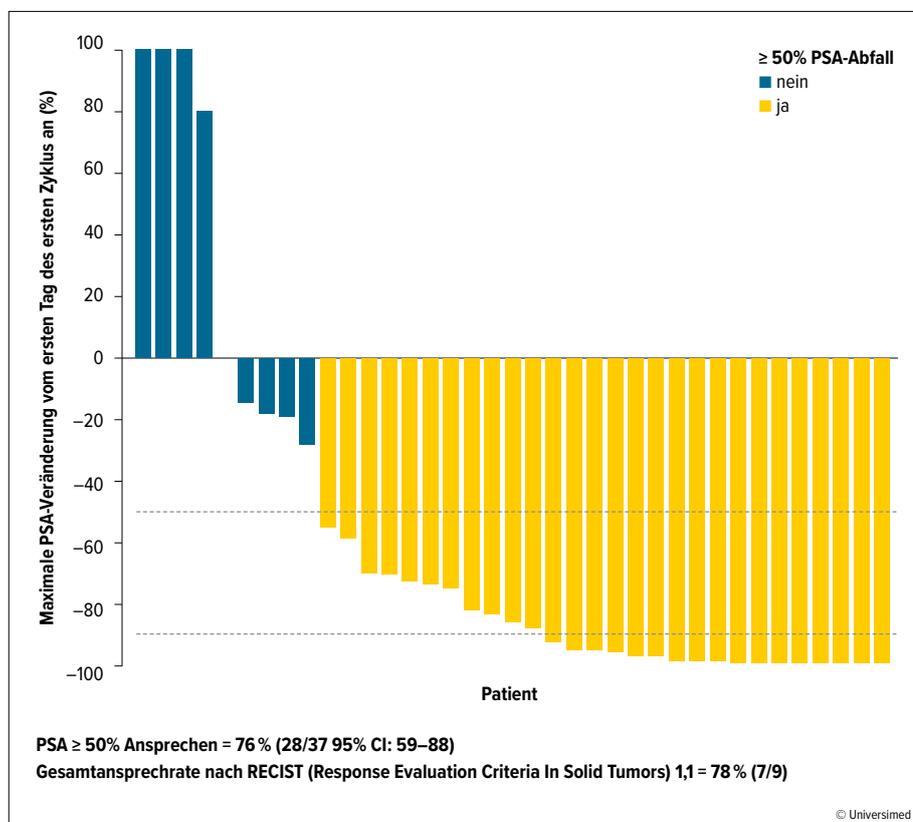


Abb. 5: Primärer Endpunkt PSA-Ansprechen in der PRINCE-Studie

Substanzklassen (vorhanden bei *BRCA2*-mutierten Tumoren), der Biomarker (BM)-Positivität als Voraussetzung für ein klinisches Ansprechen (derzeit noch unklar), der Tolerabilität der Kombination (gegeben) und daran, ob weitere BM gefunden werden können (wahrscheinlich).

In einem hervorragenden Design der Phase-II-Studie BRCAAWAY von Maha Hussain¹⁴ wurden auf *BRCA1/2*- und *ATM*-Mutation positiv getestete Patienten ohne Vortherapie mit Abirateron, Olaparib oder der Kombination beider Wirkstoffe behandelt und untersucht. Im Falle einer Progression konnte ein Crossover in die jeweils andere Kohorte gemacht werden, sodass sowohl die Vorab-Kombination als auch die Sequenz getestet werden konnten. Mit 75% war *BRCA2* die häufigste Alteration (20% *ATM*, 5% *BRCA1*). Bei noch unreifer Datenlage mit noch fehlendem medianem PFS erbrachte die Kombination hinsichtlich des PFS nach zwölf Monaten mit 95% vs. 49% für Olaparib und 40% für Abirateron eine deutlich bessere Performance als die Monotherapien.

In einer von Antoine Thiery-Vuillemin vorgestellten Tolerabilitätsanalyse der PROpel-Studie¹⁵ zu Olaparib und Abirateron war eine mit 16% relativ hohe Transfusionsnotwendigkeit wegen schwerer Anämie festgestellt worden. Dies führte zu Dosisreduktionen bei 11% der Patienten. 7% der Patienten wiesen Thromboembolien auf, von denen 70% zufällig entdeckt wurden und asymptomatisch blieben, jedoch eine Antikoagulation nach sich zogen.

Eine „Gene by Gene“-Analyse der MAGNITUDE-Studie von Shahneen Sandhu¹⁶ wies auch einen Benefit für Patienten mit *PALB*-, *CHEK2*- und *HDAC2*-Genalterationen auf, die neben den Patienten mit *BRCA2*-Mutationen von der Kombination ADT/Abirateron/Niraparib im mCRPC-Setting profitierten. *ATM*-Mutationen zeigten ein gemischtes Ansprechen, während Patienten mit *CDK12*-Mutationen erwartungsgemäß keinen Benefit erfuhren und eher auf eine Immuntherapie ansprechen dürften.

In einer von Heather Cheng herausragend geführten Diskussion wurde eine

Vereinheitlichung der Bestimmungsmethoden für Biomarker gefordert, um zukünftige Daten vergleichen zu können, wie z. B. ob die Bestimmung aus Gewebe- oder aus Plasma-ctDNA, im archivierten oder biopsierten Gewebe oder bei somatisch oder Keimbahn-mutierten Tumoren durchgeführt werden soll.

Zusammenfassung

Wenn auch ein wirklicher Gamechanger in diesem Jahr fehlte, so helfen uns die vielen Updates der großen Studien aus dem letzten Jahr mit ihren bestätigten evidenzbasierten Ergebnissen doch insofern, als wir diese Therapien unseren Patienten mit gutem Gewissen anbieten können.

Die zahlreichen neuen Therapieansätze, die in Phase-I- und Phase-II-Studien präsentiert wurden, lassen wiederum die Hoffnung auf ehebaldige klinische Anwendung einiger Erfolg versprechender Substanzen erwarten. ■

Autor:

OA Dr. Franz Stoiber

Abteilung für Urologie und Andrologie

Salzkammergut-Klinikum Vöcklabruck

E-Mail: franz.stoiber@oog.at

■1506◆

Literatur:

- Shiplely Wu et al.: Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. *N Engl J Med* 2017; 376(5): 417-28
- Carrie C et al.: Short-term androgen deprivation therapy combined with radiotherapy as salvage treatment after radical prostatectomy for prostate cancer (GETUG-AFU 16): a 112-month follow-up of a phase 3, randomised trial. *Lancet* 2019; 20(12): P1740-9
- Tran P et al.: Phase II, double-blind, randomized study of salvage radiation therapy (SRT) plus enzalutamide or placebo for high-risk PSA-recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: The SALV-ENZA Trial. ASCO 2022; Abstr. #5012
- ASCO 2022; Abstr. #5015
- ASCO 2022; Abstr. #5018
- ASCO 2022; Abstr. #5017
- ASCO 2022; Abstr. #5019
- ASCO 2022; Abstr. #5020
- ASCO 2022; Abstr. #5001
- ASCO 2022; Abstr. #5002
- ASCO 2022; Abstr. #5047
- ASCO 2022; Abstr. #5041
- ASCO 2022; Abstr. #5040
- ASCO 2022; Abstr. #5018
- ASCO 2022; Abstr. #5019
- ASCO 2022; Abstr. #5020

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 71

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



Highlights zum Nierenzellkarzinom

Beim Jahrestreffen der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2022 wurden zwar keine neuen, bahnbrechenden Therapiestrategien beim Nierenzellkarzinom (RCC) vorgestellt, jedoch gab es interessante Updates aus den großen Studien der letzten Jahre, welche das Management von Patienten mit Nierenzellkarzinom nachhaltig verändert haben. Zudem wurden Updates zu Studien mit neuen Medikamenten und neue diagnostische Tools vorgestellt.

Adjuvante Therapie

Basierend auf den Ergebnissen der KEYNOTE-564-Studie wurde kürzlich der Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI) Pembrolizumab im adjuvanten Setting zugelassen (Patientenprofil: intermediäres oder intermediär-hohes Rückfallrisiko). Die Zulassung basierte auf einem signifikanten Benefit in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben (DFS) im Vergleich zu Placebo. Beim ASCO-Jahrestreffen 2022 wurde nun ein Follow-up der Studie präsentiert.¹

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 30 Monaten zeigt sich anhaltend eine Verlängerung des DFS (HR 0,63). Zudem profitieren Patienten im Pembrolizumab-Arm in Bezug auf

- die Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen (HR 0,63: median in beiden Armen nicht erreicht),
- die mediane Zeit bis zur Nächstlinientherapie (HR 0,67: median nicht erreicht) sowie

- die Zeit bis zur Progression auf die Nächstlinientherapie (HR 0,57: median nicht erreicht).

Erstlinien-Setting beim klarzelligen RCC

Aktuell sind vier Therapien im Erstlinien-Setting beim klarzelligen RCC empfohlen. Bei Patienten aller Risikogruppen kann aus folgenden Therapien gewählt werden:

- Pembrolizumab + Axitinib,
- Nivolumab + Cabozantinib
- oder Pembrolizumab + Lenvatinib.

Bei Patienten mit intermediärem oder hohem Risiko steht zusätzlich die Kombination Nivolumab + Ipilimumab als Strategie zur Verfügung.

Updates umfassten folgende Bereiche:

CheckMate-214-Studie:

Zu Nivolumab + Ipilimumab (Nivo+Ipi) versus Sunitinib wurde Neues zur Bezie-

KEYPOINTS

- Der Benefit einer adjuvanten Therapie mit Pembrolizumab bestätigt sich auch nach längerem Follow-up.
- Der Erfolg von aktuellen Erstlinien-Strategien wird weiterhin bestätigt, Response-Tiefe ist für das PFS und OS relevant und eine tiefere Response wird durch Kombinationstherapien erreicht.
- Neue zielgerichtete Therapien, abseits der Immuncheckpoint-Inhibitoren, sind vielversprechend, insbesondere der neue HIF-2alpha-Inhibitor Belzutifan, der sich durch extrem lange Ansprechdauer und gute Verträglichkeit auszeichnet.

hung zwischen Lebensqualität („Health-related Quality of life“, HRQoL) und Effektivität der Therapie berichtet.² Baseline- und longitudinale HRQoL-Ergebnisse wurden mit dem progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben (OS) assoziiert. In beiden Therapiearmen führte eine Verbesserung der HRQoL zu einem signifikant längeren medianen Überleben.

Die Ergebnisse für QoL-Responder versus Non-Responder lauteten wie folgt:

- Nivo+Ipi-Arm: HR 0,39: median nicht erreicht versus 34,7 Monate, $p < 0,0001$
- Sunitinib-Arm: HR 0,57: median 48,9 versus 27 Monate, $p = 0,0001$

KEYNOTE-426-Studie:

Pembrolizumab + Axitinib (Pembro+Axi) versus Sunitinib: Hier wurde eine explorative Analyse zum Vergleich der Zeit von der Randomisierung in der Studie bis zur Progression in der nächsten Therapielinie gezeigt (progressionsfreies Überleben 2, PFS2). Das PFS2 war im Pembro+Axi-Arm signifikant länger als im Sunitinib-Arm (HR 0,63: 40,1 versus 27,7 Monate). Bei derzeit noch nicht erreichtem medianem Überleben der Patienten mit günstigem Profil sind die PFS2-Daten besonders inte-

DepOR nach Subgruppe	Definition
CR	Komplette Remission
PR1	Partielle Remission mit der besten prozentualen Reduzierung der Summe der Durchmesser der Zielläsionen um 80%
PR2	Partielle Remission mit der besten prozentualen Reduzierung der Summe der Durchmesser der Zielläsionen um 60%–80%
PR3	Partielle Remission mit der besten prozentualen Reduzierung der Summe der Durchmesser der Zielläsionen um <60%
SD	Stabile Erkrankung
PD	Progressive Erkrankung

Tab. 1: Definition der Response-Tiefe („Depth of Response“, DepOR)

ressant, da sich hier bereits eine Verlängerung des PFS2 zeigt (HR 0,68: 46,0 versus 39,9 Monate). Das PFS2 wird gerne als Surrogat für das Gesamtüberleben interpretiert, wenn dieses median noch nicht erreicht ist.

CheckMate-9ER-Studie:

Nivolumab + Cabozantinib (Nivo+Cabo) versus Sunitinib: Suarez C et al.³ zeigten eine Analyse zur Assoziation der Response-Tiefe mit dem klinischen Ergebnis; Response-Tiefe (DepOR) wurde wie in Tabelle 1 dargestellt definiert. Im Nivo+Cabo-Arm war der Anteil an Patienten mit tiefer Response größer als im Sunitinib-Arm.

Unabhängig vom Therapiearm war die Response-Tiefe mit einem verlängerten PFS und OS assoziiert. Patienten mit erheblicher Response-Tiefe („complete response“ [CR], „pathological response 1“ [PR1]) hatten eine vergleichbare Überlebensrate in beiden Armen. Die mediane Dauer des Ansprechens war ebenfalls mit der Response-Tiefe assoziiert (Tab. 2).

Keynote-564-Studie, CLEAR-Studie:

Pembrolizumab + Lenvatinib (LenPem) versus Sunitinib (versus Lenvatinib + Everolimus): Zu dieser Studie wurde ebenfalls die Zeit bis zur Progression auf die Zweitlinientherapie (PFS2) präsentiert.⁴ Die Ergebnisse beziehen sich auf ein medianes Follow-up von 26,6 Monaten; die Zeit von der Randomisierung in den jeweiligen Studienarm bis zur Initiierung der Nachfolgetherapie war im LenPem-Arm doppelt so lange wie im Sunitinib-Arm (median 12,68 versus 6,62 Monate). Auch das PFS2 war im LenPem-Arm nicht erreicht versus 28,7 Monate im Sunitinib-Arm (HR 0,50: $p < 0,0001$).

Neue Therapien

Batiraxcept+Cabozantinib:

Shah NJ et al.⁵ präsentierten die Ergebnisse einer Phase-Ib-Studie mit dem hochpotenten AXL-Inhibitor Batiraxcept (rekombinantes Fusionsprotein bestehend aus humanem AXL und humanem Immunglobulin G1 [Fc] kombiniert mit dem VEGF-MET-AXL-Inhibitor Cabozantinib).

Grad-3- oder Grad-4-Nebenwirkungen traten bei 15% der insgesamt 26 Patienten auf und umfassten vorwiegend Fatigue,

	Nivo+Cabo	Sunitinib
CR	14	7
PR1	11	4
PR2	13	7
PR3	24	19
SD	34	49
PD	5	15
Dauer des Ansprechens (median in Monaten)		
CR	Nicht erreicht	Nicht erreicht
PR1	26,2	7
PR2	24,9	15,2
PR3	10,8	10,9

Tab. 2: Verteilung der DepOR-Subgruppen nach Therapiearm in Prozent und Dauer des Ansprechens nach Response-Tiefe

Appetitverlust und Diarrhö. 88% der Patienten zeigten eine Reduktion der Targetläsion nach acht Wochen. Die Rate an objektiven Remissionen lag bei 46%, wovon 4% zum Zeitpunkt der Analyse noch unbestätigt waren. Die PFS-Rate nach sieben Monaten lag bei 71%.

Belzutifan-Studien (HIF-2alpha-Inhibitor):

Jonasch E et al.⁶ präsentierten das Drei-Jahres-Follow-up der LITESPARK-001-Studie, in der Patienten mit unterschiedlichen soliden Tumoren mit Belzutifan behandelt wurden. Vorgestellt wurde die Kohorte der Patienten mit metastasiertem RCC, die zumindest eine Vortherapie gehabt haben durften. Das mediane Ansprechen bei dieser Kohorte lag bei 25%, die Krankheitskontrollrate (DCR) bei 80%. 2% der Patienten erreichten eine Komplettremission. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass die Dauer des Ansprechens nach drei Jahren noch nicht erreicht war. Das mediane PFS betrug 14,5 Monate.

Vom selben Autor wurden auch Ergebnisse zum Zwei-Jahres-Follow-up der LITESPARK-004-Studie gezeigt.⁷ Diese Phase-II-Studie inkludierte Patienten mit VHL-Keimbahnmutation (VHL-Syndrom) und Nierenzellkarzinomen. Alle Patienten waren in Bezug auf systemische Therapie unbehandelt, hatten aber zahlreiche Operationen im Laufe ihres Lebens gehabt. Die Ansprechrate in Bezug auf das RCC war

59% (CR: 3%, PR: 56%, stabile Erkrankung [SD]: 39%; Progression [ist bei keinem Patienten berichtet worden]: 0%); die mediane Zeit des Ansprechens war nicht erreicht.

Wichtig bei dieser Erkrankung ist aber nicht nur das Ansprechen des RCC, sondern auch der mögliche Benefit bei anderen typischen tumorösen Manifestationen der Erkrankung: Das Ansprechen bei Pankreastumoren lag bei 80%, bei pankreatischen neuroendokrinen Tumoren bei 90% und bei ZNS-Hämangioblastomen bei 38%; bei den retinalen Hämangioblastomen wurde eine Verbesserung bei 100% der Patienten bzw. bei 100% aller Augen berichtet. Grad-3- oder Grad-4-Nebenwirkungen waren vergleichsweise selten (16%) und beschränkten sich auf Anämie (10%) und Fatigue (5%).

Neues aus der Diagnostik

PSMA-PET beim Nierenzellkarzinom

Basierend auf der Tatsache, dass das Prostata-spezifische Membranantigen (PSMA) eigentlich nicht nur auf Prostatakarzinomen, sondern auch auf anderen Neoplasien exprimiert sein kann, wurden von einer australischen Forschungsgruppe Daten zur PSMA-Positronen-Emissionstomografie (PSMA-PET) beim Nierenzellkarzinom vorgestellt. Die Biopsie von PSMA-aviden Läsionen zeigte eine 88%ige Konkordanz mit histopathologischen Ergebnissen und führte bei 30% der Patienten zu einer Änderung der Therapiestrategie, die zuvor auf Basis der CT-Befunde festgelegt wurde.⁸ ■

Autorin:

Univ.-Prof. Dr. **Manuela Schmidinger**

Universitätsklinik für Urologie

Medizinische Universität Wien

E-Mail: manuela.schmidinger@meduniwien.ac.at

■1517◆

Literatur:

1 Choueiri T et al.: ASCO 2022, Abstr. #4512 2 Cella D et al.: ASCO 2022, Abstr. #4502 3 Suarez C et al.: ASCO 2022; Abstr. #4501 4 Voss M et al.: ASCO 2022; Abstr. #4514 5 Shah NJ et al.: ASCO 2022; Abstr. #4511 6 Jonasch E et al.: ASCO 2022; Abstr. #4509 7 Jonasch E et al.: ASCO 2022, Abstr. #4546 8 Pathmanathan S et al.: ASCO 2022, Abstr. #4540



Urothelkarzinom: Neues Antikörper-Wirkstoff-Konjugat

Beim ASCO-Jahrestreffen 2022 in Chicago sind keine unmittelbar praxisrelevanten Änderungen zu Diagnose und Therapie des Urothelkarzinoms präsentiert worden. Es hat sich gezeigt, dass der Multikinaseinhibitor Cabozantinib die an ihn gestellten Erwartungen nicht ganz erfüllen konnte. Jedoch wurde ein neues, anti-HER2-gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC) in mehreren Phase-II-Studien erfolgreich untersucht, welches zur Renaissance der Rolle von HER2 als Target beim Urothelkarzinom führen könnte.

Neue Ergebnisse zu Cabozantinib

COSMIC-021-Studie

In der mehrarmigen, multizentrischen COSMIC-021-Studie ist die Effektivität von Cabozantinib in Kombination mit dem PD-L1-Inhibitor Atezolizumab in der Erstlinientherapie und in weiteren Therapielinien beim lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Setting untersucht worden.

Heuer sind die Ergebnisse der Kohorten 3, 4 und 5 präsentiert worden. In Kohorte 3 und 4 wurden „Cisplatin-fitte“ bzw. „Cisplatin-unfitte“ Patienten eingeschlossen. In der Kohorte 5 wurden Patienten mit ein bis zwei Vortherapien inklusive einer Immuntherapie untersucht.¹

Der primäre Endpunkt war die Gesamtansprechrate (ORR), weitere Endpunkte waren Verträglichkeit, progressionsfreies Überleben (PFS) und Dauer des Ansprechens (DoR). Die ORR lag in der Erstlinientherapie (Kohorte 3 und 4) bei 20% bzw. 30%, in der Kohorte 5 bei vortherapierten Patienten bei 10%. Die Krankheitskontrollrate (DCR) bewegte sich zwischen 60 und 80%. Das mediane Überleben in der Erstlinie lag bei 13–14 Monaten, in höheren Therapielinien bei 8,5 Monaten.

Die Toxizität war entsprechend den Erwartungen so, wie sie aus Kombinationen von Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) und Immuntherapie (IO) bereits bekannt ist. Es wurde keine Toxizität vom Grad 5 verzeichnet.

ATLANTIS-Studie

In der ATLANTIS-Studie, einer Biomarker-gerichteten mehrarmigen Studie, wur-

den nach einer Platin-haltigen Chemotherapie aus vier bis acht Zyklen mit Ansprechen (stabile Erkrankung [SD], partielles Ansprechen [PR] oder komplettes Ansprechen [CR]) unterschiedliche Erhaltungstherapien anhand des Markerprofils untersucht.² Bei Patienten mit sogenannten „Biomarker-negativen“ Tumoren, definiert als fehlende DRD („DNA repair-deficiency“) bzw. fehlende AR (Androgenrezeptoren), wurde eine Erhaltungstherapie mit Cabozantinib vs. Placebo getestet. Dabei konnte der primäre Endpunkt – eine Verlängerung im progressionsfreien Überleben – nicht erreicht werden.

Darüber hinaus wurde die Rekrutierung dieser Studie mit der Zulassung von Avelumab als Erhaltungstherapie frühzeitig beendet und war dadurch statistisch nicht ausreichend gepowert.

In der Diskussion dieser beiden Studien wurde von Dr. Gupta festgehalten, dass Cabozantinib als Monotherapie keinen relevanten Stellenwert hat, aber die Kombination mit einem Checkpoint-Inhibitor (COSMIC-021-Studie) möglicherweise als Erhaltungstherapie eine Rolle spielen wird. Eine entsprechende Phase-III-Studie (MAIN-CAV-Studie) rekrutiert bereits.

Effektivität eines neuen ADC: RC-48

In drei Abstracts wurde die Effektivität des neuen anti-HER2-gerichteten ADC RC-48, oder auch Disitamab Vedotin (DV) genannt, als Monotherapie bzw. in der Kombination mit einem PD-1-Inhibitor präsentiert.

RC-48 und HER2-Positivität

Nach einem Therapieversagen bei einer Platin-haltigen Kombination wurden HER2-positive (IHC3+, IHC2+, FISH+ oder FISH-) Patienten mit DV behandelt. In einer gepoolten Analyse wurden die Daten dieser Phase-II-Studie präsentiert.

Bei insgesamt 107 Patienten lag die ORR bei der Gruppe mit den Merkmalen HER2+ und IHC3+ bzw. IHC2+ und FISH+ bei 62%. Bei jenen Patienten, die IHC2+ und FISH- waren, erreichte sie nur 39,2%. Die DCR lag in der Gesamtpopulation bei 82,2% (Abb. 1).

Zu den häufigsten Toxizitäten gehören Hypästhesie, Erhöhung der Transaminasen sowie Leukopenie.³

RC-48 und HER2-Negativität

Auch in der HER2-negativen Gruppe (IHC1+ oder IHC-), mit insgesamt 19 Patienten, wurde die neue Substanz bei vortherapierten Patienten getestet. Dabei konnte eine Effektivität mit einer Ansprechrate von 26,3% und einem progressionsfreien Überleben von 5,5 Monaten erreicht werden.⁴

RC-48 synergistisch mit Toripalimab

In dieser Studie wurde der synergistische Effekt von RC-48 in Kombination mit Toripalimab bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem bzw. metastasiertem Urothelkarzinom untersucht. 41 Patienten erhielten die Kombination alle zwei Wochen, 61% von diesen als Erstlinientherapie.⁵

Dabei wurden keine dosislimitierenden Toxizitäten, die den primären Endpunkt der Studie darstellen, beobachtet. Nach

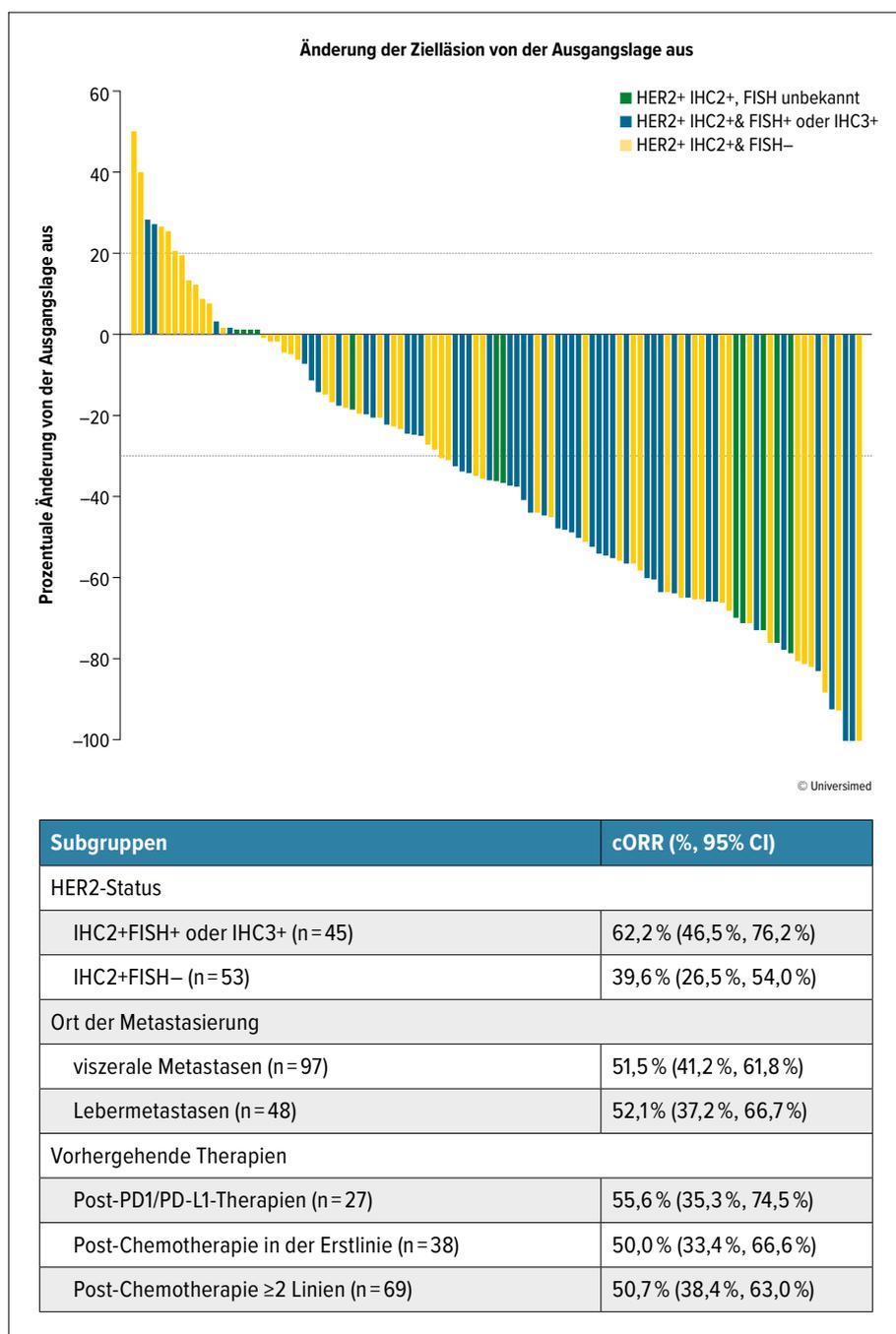


Abb. 1: Ergebnisse der Effektivität

einem medianen Follow-up von acht Monaten konnte eine objektive ORR von >83% mit 10% CR bestätigt werden. Bei HER2-positiven (IHC2+ oder IHC3+) und PDL1-positiven Tumoren lag die Rate des

klinischen Ansprechens (cORR) bei 100%. Aufgrund dieser beeindruckenden Effektivität wurde bereits eine randomisierte Studie mit einer Platin-basierten Therapie im Vergleichsarm initiiert.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass es sich um eine neue, hochpotente Substanz handelt, welche die Therapielandschaft des Urothelkarzinoms bei anhaltend guten Ergebnissen, die jedoch erst in größeren, multizentrischen Studien bestätigt werden müssen, bereichern wird. ■

Autorin:

OÄ Dr. **Dora Niedersüß-Beke**, MBA

Zentrum für Onkologie, Hämatologie und

Palliativmedizin

Wilhelminenspital, Wien

E-Mail: dora.niedersuess-beke@

gesundheitsverbund.at

■1506◆

Literatur:

1 Pal SK et al.: Cabozantinib (C) in combination with atezolizumab (A) in urothelial carcinoma (UC): Results from Cohorts 3, 4, 5 of the COSMIC-021 study. J Clin Oncol 2022; 40(Suppl 16): Abstr. #4504 **2** Jones RJ et al.: A randomised, double blind, phase II clinical trial of maintenance cabozantinib following chemotherapy for metastatic urothelial carcinoma (mUC): Final analysis of the ATLANTIS cabozantinib comparison. J Clin Oncol 2022; 40(Suppl 17): Abstr. #LBA4505 **3** Sheng X et al.: RC48-ADC for metastatic urothelial carcinoma with HER2-positive: Combined analysis of RC48-C005 and RC48-C009 trials. J Clin Oncol 2022; 40(Suppl 16): Abstr. #4520 **4** Xu H et al.: A phase II study of RC48-ADC in HER2-negative patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. J Clin Oncol 2022; 40(Suppl 16): Abstr. #4519 **5** Sheng X et al.: Preliminary results of a phase Ib/II combination study of RC48-ADC, a novel humanized anti-HER2 antibody-drug conjugate (ADC) with toripalimab, a humanized IgG4 mAb against programmed death-1 (PD-1) in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. J Clin Oncol 2022; 40(Suppl 16): Abstr. #4518



EAU22

1.–4. Juli 2022, Amsterdam

Pembrolizumab outperforms tyrosine kinase inhibitors in the adjuvant therapy of patients with high-risk renal cell carcinoma

Despite radical nephrectomy for non-metastatic renal cell carcinoma (RCC), up to 40% of patients experience disease relapse.¹ Adjuvant systemic therapy, however, has been not widely used to reduce this risk.^{2,3} Despite the benefit of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) as systemic therapy for metastatic RCC, the data on their efficacy in the adjuvant setting for non-metastatic RCC remains controversial, at best.⁴⁻¹⁰ The lack of significant survival benefits along with the significant side effect profile of TKIs poses a challenge to their use in the adjuvant setting (i. e., overtreatment risk and limited tolerability).^{5,11}

Recently, immune checkpoint inhibitor (ICI) therapies have been tested and approved in the metastatic RCC setting.^{12,13} Given their favorable adverse

event (AEs) profile, they have been tested in the adjuvant setting in patients of increased risk for relapse after nephrectomy in the first phase III randomized clinical

KEYPOINTS

- Postoperative systemic therapy with pembrolizumab offers the best risk/benefit ratio for post-nephrectomy RCC patients who remain at increased risk for relapse.
- ICIs could be considered as a potential standard of care in the adjuvant setting for post-nephrectomy patients with RCC who are at a very high risk of relapse.
- Identification of patients most likely to benefit from adjuvant ICI therapy and length of such a therapy need to be further investigated.

trial KEYNOTE-564 (pembrolizumab).¹⁴ Given the lack of data on risk/benefit comparison of ICIs and TKIs in adjuvant RCC setting, we performed a systematic review and network meta-analysis (NMA) of phase III RCTs to compare the oncologic and toxicity outcomes of adjuvant ICIs and TKIs in post-nephrectomy patients with localized and locally advanced RCC.¹⁵ Six trials (KEYNOTE-564, S-TRAC, ASSURE, PROTECT, ATLAS, and SORCE) were included in our analysis (Tab. 1).

Results and interpretation

We found that in surgically treated RCC patients with a curative intent adjuvant pembrolizumab was the most effective treatment with regards to both disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) compared with adjuvant TKIs and placebo. Pembrolizumab was also scored the best tolerated drug and the drug with the least serious adverse events (AEs grade ≥ 3 ; Fig. 1).

Despite the superior outcomes achieved with adjuvant pembrolizumab, these results should be interpreted with caution due to several factors. In contrast to TKIs studies, the KEYNOTE-564 trial included along with intermediate- and high-risk patients also those who developed metastasis within a year after radical nephrectomy and those who underwent metastasectomy. Hence, the KEYNOTE-564 trial patient population is highly heterogeneous with an enrichment for patients of highest risk for recurrence (i.e., ranging from 20% to 80%).¹⁶ Nevertheless, the efficacy of pembrolizumab was observed across all subgroups of patients independently from any clinicopathologic features including performance status, PD-L1 status, and metastatic status. Further, it should be highlighted that ASSURE and SORCE trials enrolled patients with any histologic subtype of RCC versus the KEYNOTE-564, PROTECT, S-TRAC, and ATLAS trials only enrolled patients with clear cell RCC.

Trial name	NCT	Treatment (placebo as a control)	Patient population	Follow-up, median (range)
ASSURE	NCT00326898	Sunitinib / Sorafenib	<ul style="list-style-type: none"> • pT1b high-grade NOMO or N+M0 • clear cell and non-clear cell RCC 	5.8 yr (4.9–6.9)
PROTECT	NCT01235962	Pazopanib 600 mg / Pazopanib 800 mg	<ul style="list-style-type: none"> • pT2 high-grade, pT3/4 NOMO or N+ M0 • clear cell RCC 	NR
ATLAS	NCT01599754	Axitinib	<ul style="list-style-type: none"> • pT2 and/or N+ M0 • any Fuhrman grades • clear cell RCC 	NR
S-TRAC	NCT00375674	Sunitinib	<ul style="list-style-type: none"> • T3/T4 M0 (UISS modified criteria) • clear cell RCC 	6.6 yr
SORCE	NCT00492258	Sorafenib 1 yr / Sorafenib 3 yr	<ul style="list-style-type: none"> • pT2 high-grade, pT3/4 NOMO or N+ M0 • clear cell and non-clear cell RCC 	6.5 yr (4.9–8.0)
KEYNOTE-564	NCT03142334	Pembrolizumab	<ul style="list-style-type: none"> • pT2 high-grade or sarcomatoid NOMO • pT3/4 NOMO or N+ M0 • or M1 NED • clear cell RCC 	24.1 mo (14.9–41.5)

Tab. 1: Characteristics of included phase III randomized control trials of adjuvant therapies in patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma after nephrectomy.

However, the updated results of the ASSURE trial, that were used in our analysis, included patients with only clear cell histology. To reduce potential bias, we performed a subgroup analysis in the clear cell histology RCC patients only; the results did not differ from the main analysis due to the limited number of non-clear cell RCC patients in the SORCE trial.

Another challenging point in the interpretation of the results is the immature follow-up of the KEYNOTE-564 trial with a median of 2 years. Additional follow-up is awaited for its key secondary endpoint of OS. Nevertheless, DFS prolongation already represents as a significant clinical benefit for pembrolizumab in the adjuvant

setting. Moreover, the benefit seems to outweigh the toxicity of the treatment. Given the toxicity profile of TKIs, updated analyses with longer follow-up are unlikely to significantly change the results. In most studies included in this analysis, the duration of adjuvant treatment was one year. The most efficacious therapy duration in the adjuvant setting remains unknown. Investigations of the best optimal therapy schedule are necessary to improve decision-making regarding adjuvant therapy. Standardized criteria for patients with localized and locally advanced RCC should be established to help identify those who benefit most from adjuvant therapy.



Fig. 1: Pembrolizumab was the best tolerated drug and the drug with the least serious adverse events

Discussion

The differences in the mechanisms of action of TKIs versus ICIs may explain the better benefit/risk outcome ratio of the latter. The lack of clear benefit of TKIs in the adjuvant setting is difficult to understand as TKIs are effective in the metastatic setting.¹⁰ That emphasizes the importance of a better understanding of tumor biology underlying the mechanisms of recurrence. Biomarker-based trials might help in guiding the appropriate selection of individual RCC patients who are the best candidates for adjuvant therapy.^{17,18} Potentially, a combination of ICIs and TKIs could be considered in selected patients with expected very poor prognoses in a shared decision-making process with the patients based on their profile and comorbidities. Further studies on adjuvant ICIs including nivolumab (PROSPER; NCT03055013), atezolizumab (IMmotion010; NCT03024996), nivolumab plus ipilimumab (CheckMate 914; NCT03138512), and durvalumab (RAMPART; NCT03288532) have been already launched, and their results awaited.

Among limitations, the included ICI study suffers from immature follow-up and OS data; with further follow-up the data may change. Second, the discrepancy across the included studies in the definition of the risk of disease relapse might lead to bias. For example, the KEYNOTE-564 and SORCE trials used the Leibovich scoring system,¹⁶ while most of the other studies reported a population with T3/T4 tumors, higher Fuhrman grades,¹⁹ and/or lymph nodes involvement. This heterogeneity highlights the need for a standardized prediction tool to assess the risk of disease relapse.

Conclusion

In summary, Pembrolizumab is a new standard of care in the adjuvant setting for post-nephrectomy patients with RCC who are at a very high risk of relapse. Postoperative systemic therapy with Pembrolizumab seems to offer a satisfactory risk/benefit balance for RCC patients with high risk of recurrence after nephrectomy. Identification of patients most likely to benefit from adjuvant ICI therapy and the optimal length of therapy need to be further investigated.

Authors:

Dr. **Ekaterina Laukhtina**

Univ.-Prof. Dr. **Manuela Schmidinger**

Univ.-Prof. Dr. **Shahrokh F. Shariat**

Medical University of Vienna,

Department of Urology

E-Mail: ekaterina.laukhtina@meduniwien.ac.at

■0615

References:

1 Janzen NK et al.: Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *UrolClin N Am* 2003; 30(4): 843-52 **2** Ljungberg B et al.: EAU Guidelines on renal cell carcinoma 2014; *Eur Urol* 2015; 67(5): 913-24 **3** Escudier B et al.: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019; 30(5): 706-20 **4** Patel HD et al.: Adjuvant therapy for urothelial and renal cell carcinoma. *Eur Urol Focus* 2020; 15; 6(1): 3-6 **5** Sun M et al.: Adjuvant vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma: a systematic review and pooled analysis. *Eur Urol* 2018; 74(5): 611-20 **6** Riaz IB et al.: Adjuvant therapy in high-risk renal cell cancer. A systematic review and meta-analysis; *Mayo Clin Proc.* 2019; 94(8): 1524-34 **7** Massari F et al.: Adjuvant tyrosine kinase inhibitors in treatment of renal cell carcinoma: a meta-analysis of available clinical trials. *Clin Genitourin Cancer* 2019; 17(2)e339-e344 **8** Bandini M et al.: Adjuvant therapies in nonmetastatic renal-cell carcinoma: a review of the literature. *Clin Genitourin Cancer* 2018;

16(3): 176-83 **9** Karakiewicz PI et al.: Kidney Cancer Research Network of Canada consensus statement on the role of adjuvant therapy after nephrectomy for high-risk, non-metastatic renal cell carcinoma: A comprehensive analysis of the literature and meta-analysis of randomized controlled trials. *Can Urol Assoc J* 2018; 12(6): 173-80 **10** Massari F et al.: Adjuvant therapy in renal cell carcinoma. *Cancer Treatment Reviews* 2017; 60: 152-7 **11** Laukhtina E et al.: Adjuvant therapy with tyrosine kinase inhibitors for localized and locally 54 55 advanced renal cell carcinoma: an updated systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol* 2021; 39(11): 764-73 **12** Mori K et al.: The predictive value of programmed death ligand 1 in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with immune-checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2021; 79(6): 783-92 **13** Mori K et al.: Differences in oncological and toxicity outcomes between programmed cell death-1 and programmed cell death ligand-1 inhibitors in metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2021; 99: 102242 **14** Choueiri TK et al.: Adjuvant pembrolizumab after nephrectomy in renal-cell carcinoma. *N Engl J. Med* 2021; vol. 385(8): 683-94 **15** Laukhtina E et al.: Pembrolizumab outperforms tyrosine kinase inhibitors as adjuvant treatment in patients with high-risk renal cell carcinoma after nephrectomy. *Eur Urol Oncol* 2022; 5(1): 120-4 **16** Leibovich BC et al.: Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma. *Cancer* 2003; 1: 97(7): 1663-71 **17** Signoretti S et al.: Renal cell carcinoma in the era of precision medicine: from molecular pathology to tissue-based biomarkers. *J Clin Oncol* 2018; 36(36): JCO2018792259 **18** Bensalah K et al.: Challenges of cancer biomarker profiling. *Eur Urol* 2007; 52(6): 1601-9 **19** Fuhrman S et al.: Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6(7): 655-63

Gewissheit bei der Therapiefindung mit Hilfe von FoundationOne® Services



FOUNDATIONONE® CDx

Solide Tumore



FOUNDATIONONE® LIQUID CDx

Solide Tumore



FOUNDATIONONE® HEME

Sarkome und hämatologische Krebserkrankungen



Unsere genetischen Tumorprofiling-Services im Vergleich auf einen Blick.



FOUNDATIONONE® CDx



FOUNDATIONONE® LIQUID CDx



FOUNDATIONONE® HEME

Tumorart	solide Tumore ¹	Liquid Biospy für solide Tumore ²	Sarkome und hämatologische Krebserkrankungen ³
Probenart	FFPE	Peripheres Vollblut	FFPE, peripheres Vollblut, Knochenmarkaspirat
Genpanel	324 (DNA)	324 (DNA)	406 (DNA) und 265 (RNA)
Tumormutationslast (TMB) / Tumormutationslast aus Blut (bTMB)*	✓	✓	✓
Mikrosatelliteninstabilität (MSI)*	✓	✓ (MSI-High)	✓
HRD Status*	✓	-	-
Tumorfraktion	-	✓	-
PD-L1 (mit IHC)	✓	-	✓

* TMB und MSI werden im FoundationOne CDx und FoundationOne Heme Bericht ausgewiesen, bTMB und MSI-High bei FoundationOne Liquid CDx. *bei Ovarialkarzinomen.

Foundation Medicine® and FoundationOne® CDx, FoundationOne® Liquid CDx and FoundationOne® Heme are registered trademarks of Foundation Medicine, Inc. Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, 1210 Wien, www.foundationmedicine.at

1. FoundationOne®CDx Technical Specifications, 2022. Available at: www.rochefoundationmedicine.com/fcdxtech (Accessed July 2022). 2. FoundationOne Liquid CDx Technical Specifications, 2021. Available at: <https://www.foundationmedicine.com/test/foundationone-liquid-cdx> (Accessed July 2022); 3. FoundationOne®Heme Technical Specifications, 2021. Available at: <https://www.foundationmedicine.com/test/foundationone-heme> (Accessed July 2022).

M-AT-00001515



Personalisierte Medizin in der Onkologie:
Kleine Unterschiede - Große Wirkung.



**FOUNDATION
MEDICINE®**



Prostatakarzinom: Diagnostik, Therapie und Forschung – was bringt die Zukunft?

„Bei Erstdiagnose werden wir künftig ein molekulargenetisches Tumorprofil erstellen“

Im Rahmen des EAU-Kongresses in Amsterdam war das Prostatakarzinom wie immer eines der Hauptthemen. *ÖGU Aktuell* hat Prof. Isabel Heidegger-Pircher dazu eingeladen, Ihnen einen kurzen Überblick über die wichtigsten Diskussionen und Themen zu geben und einen Blick in die Zukunft zu wagen.

Frau Professor Heidegger, was waren für Sie die wichtigsten Themen, die im Zusammenhang mit dem Prostatakarzinom am EAU-Kongress 2022 präsentiert oder diskutiert wurden?

I. Heidegger-Pircher: Wie erwartet ist der EAU-Kongress nicht die Plattform, auf der große Phase-III-Studien zum ersten Mal vorgestellt werden. Dies ist erfahrungsgemäß im Rahmen des ASCO Annual Congress, des ASCO GU oder am ESMO-Kongress der Fall. Der EAU-Kongress ist aber immer eine großartige Plattform für spannende Diskussionen, bei denen die auf den genannten Kongressen vorgestellten Studien im Hinblick auf ihre Praxisrelevanz unter die Lupe genommen werden. Das wesentliche Thema beim Prostatakarzinom war in diesem Jahr, dass wir in Zukunft noch stärker einen multidisziplinären Ansatz benötigen, um den Patienten eine personalisierte Therapie anbieten zu können. In den letzten Jahren wurden sehr viele neue diagnostische und therapeutische Optionen eingeführt – nun gilt es, diese individualisiert Schritt für Schritt in den klinischen Alltag zu übertragen.

Was wurde zum Thema Diagnostik des Prostatakarzinoms besonders diskutiert?

I. Heidegger-Pircher: Am EAU-Kongress wurde die Rolle der Prostata-spezifischen-Membranantigen-Positronen-Emissions-/Computertomografie (PSMA-PET-CT) in der Diagnostik sehr ausführlich diskutiert. Die Meinung der meisten Key Opinion Leader zu diesem Thema ist, dass PSMA PET-CT ganz klar im primären

Staging angewandt werden sollte. Dazu möchte ich persönlich aber hinzufügen, dass wir im Hinterkopf behalten müssen, dass bezüglich der Wertigkeit des PSMA-PET-CT im primären Staging die harte Evidenz im Sinne von prospektiven klinischen Studien noch fehlt und dass die Wirksamkeit von Systemtherapien bei metastasierten Prostatakarzinomen mit Standardbildgebung ermittelt wurde.

Spannend war sicher auch die Diskussion zu PSMA-PET-CT in der primären Detektion von Prostatatumoren. Die kürzlich in „European Urology“ publizierte PRIMARY-Studie untersuchte, ob die Durchführung eines PSMA-PET-CT zusätzlich zum MRT die Detektionsrate von signifikanten Tumoren erhöhen kann. Tatsächlich reduziert die Kombination aus Magnetresonanztomografie MRT und PSMA-PET-CT falsch negative Ergebnisse in Bezug auf die Detektion von klinisch signifikanten Tumoren im Vergleich zum MRT alleine.¹ Das bedeutet, dass durch die Kombination beider Diagnoseverfahren möglicherweise die Anzahl von Prostatabiopsien verringert werden kann. Ähnliches wurde am EAU-Kongress auch von der australischen PEDAL Trial, die in Form eines Late Breaking Abstracts vorgestellt wurde, berichtet.²

Was ich ebenfalls hochspannend finde, ist PSMA-PET-CT bei Patienten einzusetzen, bei denen ein klinischer Verdacht auf ein Karzinom besteht, die jedoch ein unauffälliges MRT haben. Zudem wurde die Rolle von PSMA-PET-CT im Active-Surveillance-Setting diskutiert, mit dem primären Ziel, Rebiopsien zu vermeiden.



Unsere Gesprächspartnerin:
Univ.-Prof. Dr.

Isabel Heidegger-Pircher

Department für Urologie

Medizinische Universität Innsbruck

E-Mail: isabel-maria.heidegger@i-med.ac.at

Bezüglich der Rolle des PSMA-PET-CT beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) wurde natürlich die Notwendigkeit dieser Bildgebung vor PSMA-Lutetium-Therapie genauestens besprochen – diese ist ja mittlerweile von der FDA zugelassen. Hierbei konnte man jedoch, wenn man die Diskussion verfolgt hat, herauslesen, dass es in der Interpretation des PSMA-PET-CT vor allem bei schwer vortherapierten Patienten immer wieder zu Diskrepanzen in der Befundung kommt, sodass die Standardisierung der Befundung am besten im interdisziplinären Team wünschenswert ist.

Gab es außer dem PSMA-PET-CT noch weitere interessante Diskussionen zur Diagnostik?

I. Heidegger-Pircher: Sehr spannend für mich war die thematische Session „Genetic Profiling in Prostate Cancer – Already Prime Time?“ Hier wurden alle Aspekte des molekularen Screenings in der Praxis abgedeckt und die aktuellen Guidelines der EAU, NCCN und der AUA vorgestellt. Zusammenfassend: eine Keimbahnstestung sollte bei allen metastasierten Patienten mit Hochrisiko-Prostatakarzinom durchgeführt werden, wenn eine

positive Familienanamnese vorliegt oder eine Historie von multiplen Tumoren.

Was außerdem in dieser Session diskutiert wurde, ist das Thema Liquid Biopsy, sowohl in der Primärdiagnose als auch im metastasierten Setting, da die meisten genomischen Alterationen in Liquid Biopsy detektierbar sind.

Kommen wir zur Therapie beim Prostatakarzinom. Was gab es dazu Interessantes am EAU?

I. Heidegger-Pircher: Am EAU werden zwar keine „Practice-changing“-Studien vorgestellt, aber es wurde die Tripeltherapie beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) ausführlich diskutiert. Dass alle Patienten mit mHSPC eine Androgendeprivationstherapie (ADT), also eine klassische Hormontherapie, plus eine Kombination erhalten sollten, ist unumstritten. Dies ist in den meisten Fällen die Kombination ADT und neue hormonelle Therapie. Aber vor allem für de-novo mHSPC-Patienten mit hoher Tumormasse ist die Dreifachtherapie, also ADT + Docetaxel + neue hormonelle Therapie anzudenken. Auch wenn man im Hinterkopf haben muss, dass es dazu noch keine offizielle Zulassung gibt.

Ebenfalls diskutiert wurde zusätzlich lokale Maßnahmen wie z. B. eine stereotaktische Bestrahlung durchzuführen. Dies ist aber hochindividuell und muss mit dem Patienten besprochen werden.

Bezüglich des Felds der Niedrigrisikotumoren hat sich vor allem in der Active Surveillance in den letzten Jahren einiges getan, was für die Patienten von Relevanz sein könnte. Wir können mittlerweile viel besser zwischen signifikanten und nichtsignifikanten Tumoren unterscheiden, sei es durch die Bildgebung, hier vor allem MRT, und wie gerade angesprochen wird PSMA-PET-CT zukünftig eine stärkere Rolle spielen. Wir haben auch hochinnovative Gewebserum- und Urin-Biomarker wie auch Nomogramme, die sich alle stetig weiterentwickeln.

Beim metastasierten Prostatakarzinom, sowohl beim mHSPC als auch beim mCRPC, haben wir gelernt, dass die gleichzeitige Kombination mehrerer Substanzen das Therapieansprechen stark erhöhen kann, ohne dass sich die



ÖGU Aktuell
im Gespräch mit



Univ.-Prof. Dr. Isabel Heidegger-Pircher
Department für Urologie
Medizinische Universität Innsbruck

Sehen Sie das ungekürzte Interview mit Univ.-Prof. Isabel Heidegger-Pircher entweder per QR-Code oder unter:

▷ www.universimed.com/oegu-video-heidegger-pircher

Nebenwirkungen signifikant aggravieren. Im Gegenteil: Es gibt einige Studien, in denen die Lebensqualitätsauswertungen gezeigt haben, dass die Lebensqualität unter der Kombinations-therapie sogar besser war als unter der Standardtherapie.

Sie sind in der Grundlagenforschung zum Prostatakarzinom engagiert. Welche interessanten Entwicklungen wurden am EAU dazu präsentiert?

I. Heidegger-Pircher: Professor Sweeney, einer der einflussreichsten Prostataspezialisten, hat dazu etwas ganz Wichtiges gesagt: Egal ob wir einen neuen Test, eine neue Bildgebung, eine neue Medikation etc. etablieren wollen, müssen wir uns immer die entscheidende Frage stellen: Wie verändern wir dadurch die Behandlung? Ändert sich dadurch das Management der Therapie? Es geht nicht nur darum, einen hochinnovativen, komplizierten Test auf den Markt zu bringen. Je einfacher der Test, umso einfacher ist die Implementation im Alltag. Ich bin der festen Überzeugung, dass es für gute und vor allem patientenorientierte Forschung immer ein Team aus Forschern und Klinikern braucht, um wirklich sinnvolle patientenorientierte, sogenannte translationale Forschung zu betreiben.

Was nehmen Sie für Ihre eigene Forschung mit?

I. Heidegger-Pircher: Wie wir es bereits von anderen Tumoren kennen, glaube ich, dass auch beim Prostatakarzi-

nom die Zukunft sein wird, dass bei Erst-diagnose ein sogenanntes molekulares genetisches Profil das Tumors erstellt werden wird. Und je nachdem welche Mutation/Alteration, beispielsweise beim Androgenrezeptor, im DNA-Repair-System oder im Zellzyklus vorliegt, wird gezielt danach behandelt, weil man weiß, dass die erste Substanz, die man systemisch gibt, die beste und am längsten wirksame ist. Wie angesprochen wird es in Zukunft sicher dahingehen, eine Liquid Biopsy aus dem Blut oder Urin durchzuführen, um eine invasive Gewebsbiopsie zu vermeiden. Vor allem bei geringer Tumormasse wird dies aber sicher noch eine Herausforderung mit viel Forschungsbedarf.

Persönlich finde ich auch epigenetische Therapien oder Therapieansätze, die das Tumor-Microenvironment modulieren, sehr spannend.

Vielen Dank für das Gespräch! ■

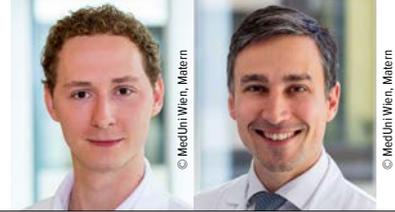
Das Interview führte

Christian Fexa

■0615

Literatur:

1 Emmett M et al.: The Additive Diagnostic Value of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Computed Tomography to Multiparametric Magnetic Resonance Imaging Triage in the Diagnosis of Prostate Cancer (PRIMARY): A Prospective Multicentre Study. *Eur Urol* 2021; 80(6): 682-9 2 Tran V et al.: PEDAL protocol: a prospective single-arm paired comparison of multiparametric MRI and 18F-DCPFyl PSMA PET/CT to diagnose prostate cancer. *BMJ Open* 2022; 12(9): e061815



Hype oder Zukunft?

En-bloc-Resektion der Blase

Die konventionelle transurethrale Resektion von Blasentumoren (cTUR-B) ist die Standardprozedur zur Diagnosestellung und Therapie des nichtmuskelinvasiven Blasenkarzinoms (NMIBC), welches bei der Erstdiagnose etwa 75 % aller Blasenkarzinome ausmacht.¹ Hierbei ist eine genaue histopathologische Beurteilung für eine patientenorientierte, optimale Behandlung unerlässlich.² Diese Methode ist jedoch mit einer Fragmentierung und thermischen Schäden der Präparate verbunden, wodurch die Qualität der histopathologischen Befundung beeinträchtigt werden kann.

Die En-bloc-Resektion von Blasentumoren (ERBT) wurde erstmals 1997 von Kawada et al. eingeführt.³ Hierbei werden nicht nur der gesamte Tumor und die umgebende Mukosa, sondern auch das darunter liegende Stroma und die oberflächliche Muscularis propria in einem einzigen Stück reseziert.⁴ In sechs 2020 und 2021 veröffentlichten Metaanalysen zur ERBT konnte die überlegene Sicherheit der ERBT belegt werden, wenngleich der onkologische Nutzen je nach eingeschlossenen Studien umstritten blieb.⁵ Die Einschränkung dieser Analysen besteht jedoch darin, dass sie nichtkontrollierte Studien einschlossen bzw. analysierten, die unter einer signifikanten Auswahlverzerrung litten. Hinsichtlich des pathologischen Nutzens der ERBT legten einige frühere Studien und eine Metaanalyse nahe, dass im Präparat eine höhere Rate an Detrusormuskel (DM) als bei cTUR-B vorlag.^{6,7} Eine von Zhang et al. durchgeführte Metaanalyse zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied bei den DM-Raten.⁷ Es gibt jedoch mittlerweile immer mehr Belege dafür, dass die durch ERBT gewonnenen Präparate eine qualitativ bessere Diagnostik ermöglichen. So ermöglicht beispielsweise die bessere Erkennung der Muscularis mucosae (MM)⁸ ein besseres T1-Substaging und eine bessere Beurteilung des Tumorrandes.⁹ Aus diesem Grund wurde in einer rezent durchgeführten Metaanalyse ein besonderes Augenmerk auf die Analyse von randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) in

Bezug auf Sicherheit, Rezidivraten und vor allem histopathologische Diagnosequalität gelegt.⁵

Aktuelle Datenlage

Operationszeit und Sicherheit

Anhand von 9 RCTs mit 1274 Patienten konnte gezeigt werden, dass die ERBT mit einer längeren Operationszeit einhergeht (mittlerer Unterschied 5,38 Minuten; 95 % CI: 0,33 bis 10,4; $z=2,09$), jedoch mit einer erheblichen Heterogenität der Daten.⁵ Zudem lieferten 8 Studien mit 1297 Patienten Daten zur Blasenperforationsrate. Diese zeigten, dass die ERBT ein geringeres Risiko einer Blasenperforation hatte (RR: 0,13; 95 % CI: 0,05 bis 0,34; $z=4,15$).⁵ Sieben Studien mit 889 Patienten lieferten Daten über die Verweildauer des Katheters. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die ERBT eine kürzere Katheterverweildauer aufwies (mittlere Differenz 1,07 Tage; 95 % CI: 0,51 bis 1,63; $z=2,09$). Jedoch bestand auch hier zwischen den Studien eine erhebliche Heterogenität.⁵

Präparatqualität

Vier RCTs und 14 Beobachtungsstudien mit 2782 Patienten lieferten Daten über die Rate an Detrusormuskulatur im Präparat. Anhand der eingeschlossenen RCTs ließ sich zeigen, dass die ERBT mit einer höheren Detrusorrate signifikant assoziiert war (RR: 1,31; 95 % CI: 1,19 bis 1,43; $z=5,70$).⁵ In der Analyse der Beobachtungsstudien

KEYPOINTS

- *cTUR-B gilt als Standardprozedur zur Diagnosestellung und Therapie des nichtmuskelinvasiven Blasenkarzinoms (NMIBC).*
- *In Studien veranschlagte die ERBT zwar längere Operationszeiten, jedoch eine kürzere Verweildauer von Kathetern und ein geringeres Risiko für Blasenperforation.*
- *Die ERBT war mit einer höheren Detrusorrate im Präparat statistisch signifikant.*
- *Der Nachteil der cTUR-B liegt in der schlechteren pathologischen Beurteilbarkeit des Präparats.*
- *Die onkologische Progressionsrate scheint bei cTUR-B und ERBT vergleichbar zu sein.*
- *Es liegen erste Daten vor, dass es nach ERBT weniger intravesikale Rezidive gibt.*

war die ERBT ebenfalls mit einer höheren Detrusorrate assoziiert (RR: 1,35; 95 % CI: 1,21 bis 1,50; $z=5,57$).⁵ Zwei RCTs und 4 Beobachtungsstudien mit 670 Patienten lieferten Daten über die Rate der nachweisbaren Muscularis mucosae, einschließlich des T1-Substagings. Hierbei wies in beiden Fällen die ERBT eine signifikant höhere Rate an nachweisbarer Muscularis mucosae (RR: 2,69; 95 % CI: 1,81 bis 3,97; $z=4,94$ bzw. RR: 2,02; 95 % CI: 1,09 bis 3,75; $z=2,22$) auf.⁵

Drei RCTs und 2 Beobachtungsstudien mit 906 Patienten lieferten Daten zur Wahrscheinlichkeit der Erkennung eines gleichzeitigen Carcinoma in situ (CIS). Hierbei konnte weder in der gesamten noch in der Subgruppenanalyse, die nur RCTs einschloss, ein signifikanter Unter-

schied festgestellt werden (RR: 0,92; 95 % CI: 0,66 bis 1,29; $z=0,49$ bzw. RR: 1,03; 95 % CI: 0,64 bis 1,65; $z=0,11$).⁵

Onkologisches Outcome

Bei der Analyse der 12- und 24-Monats-Rezidivrate konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Methoden festgestellt werden (RR: 0,96; 95 % CI: 0,74 bis 1,23; $z=0,35$ und 0,83; 95 % CI: 0,55 bis 1,23; $z=0,94$).⁵ Bezüglich der Progressionsrate wurden vier Studien mit 767 Patienten analysiert. Diese Studien unterscheiden sich jedoch in Bezug auf den Zeitpunkt der Auswertung der Progressionsraten, weshalb keine Metaanalyse durchgeführt werden konnte. Die Progressionsraten scheinen jedoch zwischen ERBT und cTUR-B vergleichbar zu sein.⁵ Vier Studien mit 401 Patienten lieferten Daten zur Bewertung eines Residualtumors. Die ERBT wies hierbei eine geringere Residualtumormrate bei der 2nd-Look-TUR-B auf (RR: 0,47; 95 % CI: 0,31 bis 0,71; $z=3,56$).⁵ In der Subgruppenanalyse, die RCT- und Propensity-Score-Matching-Studien auswertete, wies die ERBT ebenfalls eine geringere Residualtumormrate auf (RR: 0,46; 95 % CI: 0,28 bis 0,77; $z=2,99$).⁵

Diskussion

Die cTUR-B ist der Standard für die Diagnose und Ersttherapie von Blasenkarzinomen. Sie hat jedoch mehrere schwerwiegende Nachteile, die mit den Prinzipien der onkologischen Chirurgie brechen und mit

einer schlechteren pathologischen Beurteilbarkeit einhergehen.¹⁰ Die konventionelle Resektion beeinflusst die Qualität des Resektats aufgrund der Fragmentierung der Probe und der thermischen Artefakte. Zudem führt sie zu einer reduzierten räumlichen Zuordenbarkeit und erschwert die Beurteilung des pathologischen Stadiums und des histologischen Grades. Liu et al. berichteten beispielsweise, dass das pathologische Stadium bei 15 % der cTUR-B-Resektate nicht definiert werden konnte vs. nur 3 % bei ERBT.¹¹

Die ERBT gewinnt daher zunehmend an Akzeptanz und Verbreitung, da es immer mehr Belege dafür gibt, dass sie die Sicherheit der Operation und die Qualität der Resektionspräparate verbessert. Dies machte sich in einem geringeren Risiko einer Blasenperforation und einer kürzeren Katheterverweildauer bemerkbar. Mehrere prospektive RCTs berichteten zudem über das Fehlen des Obturatoriusreflexes während der ERBT, insbesondere bei Verwendung des Lasers, mit folglich niedrigerem Risiko einer Blasenperforation.^{6, 12, 13} Dies und die vermeintlich präzisere Dissektion sind wahrscheinlich die Erklärung für die oben berichtete kürzere Katheterverweildauer und den kürzeren Krankenhausaufenthalt.

Bezüglich des onkologischen Outcomes konnte bisher kein Unterschied in den 12- und 24-Monats-Rezidivraten festgestellt werden.⁵ Die höhere Rate an Detrusor im Resektat ist ein Schlüsselindikator für die Qualität und Vollständigkeit der Tumorse-

ktion.¹ Das Vorhandensein von Detrusormuskel ist notwendig, um ein adäquates Staging zu gewährleisten, und sorgt für eine geringere Rate von Understaging, Rezidiven und Progression.¹⁴ Die höhere Nachweisrate von Muscularis mucosae im Präparat führt zu einem genaueren T1-Substaging, welches wiederum zu einer zuverlässigeren Vorhersage der Rezidiv- und der Progressionswahrscheinlichkeit führt.¹² Bisher wurde ein solches Substaging in der klinischen Praxis selten verwendet, da die Muscularis mucosae in fragmentierten und/oder kauterisierten Proben schwer zu identifizieren ist. Darüber hinaus erschweren die Desorientierung und die tangentialen Schnittebene die morphologische Unterscheidung zwischen Muscularis propria und Muscularis mucosae.

Die pathologische Beurteilung der horizontalen und vertikalen Resektionsränder ist ein wesentlicher Faktor dafür, ob eine vollständige Resektion erreicht wurde. Die Diagnoserate der Resektionsränder lag in den bisher publizierten RCTs bei 63 % bis 95 %.^{7, 13} Gakis et al. konnten zeigen, dass bei Patienten mit negativem Resektionsrand nach einer ERBT weniger intravesikale Rezidive auftraten, was zu einem günstigen rezidivfreien 12-Monats-Überleben (RFS) führte.⁷ Andererseits haben Yanagisawa et al. gezeigt, dass der Status des horizontalen Resektionsrandes nicht mit dem 2-Jahres-RFS assoziiert war.⁹ Weitere genaue Definitionen des Resektionsrandes und der Probenverarbeitung sind daher erforderlich, um eine genauere Beurteilung des Nutzens

MEHR ZEIT ERLEBEN

BAVENCIO® ist als Monotherapie in der **Erstlinien-Erhaltungstherapie** bei erwachsenen Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom zugelassen, **die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind.**

 **BAVENCIO**®
avelumab 20 mg/mL
Concentrate for solution for infusion

Merck GesmbH, Zimbaggasse 5, 1147 Wien
& Pfizer Corporation Austria GmbH,
Floridsdorfer Hauptstraße 1, 1210 Wien
Fachkurzinformation siehe Seite 71
AT-AVEBL-00138/01.2022

MERCK

 Pfizer

der ERBT zu ermöglichen. Die zuvor beschriebene genauere pathologische Diagnose ermöglicht möglicherweise, bei gut ausgewählten Patienten eine 2nd-Look-TUR-B zu vermeiden. Abschließend gilt es jedoch zu bedenken, dass die ERBT bei Blasen-tumoren angewandt wird, die klein und oligofokal sind. Daher spiegeln die publizierten Daten nicht die Gesamtheit der NMIBC-Patienten wider.

Schlussfolgerung

Die bisher publizierten Daten legen nahe, dass die ERBT sicherer ist als die cTUR-B. Allerdings gab es keinen statistischen Unterschied in der Rezidivrate zwischen cTUR-B und ERBT. Andererseits war die ERBT mit einer höheren Rate an Detrusorpräsenz und Muscularis-mucosae-Nachweis verbunden, was zu einer genaueren pathologischen Diagnose und einer besseren Risikostratifizierung führte. Darüber hinaus zeigten sich nach ERBT geringere Residualtumorraten, was darauf hindeutet, dass die Wahrscheinlichkeit eines Nutzens einer 2nd-Look-

TUR-B bei gut ausgewählten ERBT-Patienten geringer ist und hierdurch gut ausgewählten Patienten eine zweite Operation erspart bleiben könnte. ■

Autoren:

Dr. Stephan Brönimann

Priv.-Doz. Dr. David D'Andrea, FEBU

Universitätsklinik für Urologie

Medizinische Universität Wien

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

■0615

Literatur:

1 Babjuk M et al.: European Association of Urology Guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (TaT1 and carcinoma in situ) - 2019 update. *Eur Urol* 2019; 76(5): 639-57 **2** Nieder AM et al.: Management of stage T1 tumors of the bladder: International Consensus Panel. *Urology* 2005; 66(6 Suppl 1): 108-25 **3** Kawada T et al.: A new technique for transurethral resection of bladder tumors: rotational tumor resection using a new arched electrode. *J Urol* 1997; 157(6): 2225-6 **4** Ukai R et al.: A new technique for transurethral resection of superficial bladder tumor in 1 piece. *J Urol* 2000; 163(3): 878-9 **5** Yanagisawa T et al.: En bloc resection for bladder tumors: an updated systematic review and meta-analysis of its differential effect on safety, recurrence and histopathology. *J Urol* 2022; 207(4): 754-68 **6** Fan J et al.: Green-light laser en

bloc resection versus conventional transurethral resection for initial non-muscle-invasive bladder cancer: a randomized controlled trial. *Int J Urol* 2021; 28(8): 855-60 **7** Gakis G et al.: Transurethral en bloc submucosal hydrodissection vs conventional resection for resection of non-muscle-invasive bladder cancer (HYBRIDBLUE): a randomised, multicentre trial. *BJU Int* 2020; 126(4): 509-19 **8** Liang H et al.: En bloc resection improves the identification of muscularis mucosae in non-muscle invasive bladder cancer. *World J Urol* 2019; 37(12): 2677-82 **9** Yanagisawa T et al.: Clinical significance of horizontal and vertical margin of en bloc resection for nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol* 2021; 206(2): 252-9 **10** Schraml J et al.: Current concept of transurethral resection of bladder cancer: from re-transurethral resection of bladder cancer to en-bloc resection. *Curr Opin Urol* 2018; 28(6): 591-7 **11** Liu Z et al.: Comparison of thulium laser resection of bladder tumors and conventional transurethral resection of bladder tumors for non-muscle-invasive bladder cancer. *Urol Int* 2022; 106(2): 116-21 **12** Hashem A et al.: Holmium laser en-bloc resection versus conventional transurethral resection of bladder tumors for treatment of non-muscle-invasive bladder cancer: a randomized clinical trial. *Eur Urol Focus* 2021; 7(5): 1035-43 **13** Liu H et al.: Comparison of the safety and efficacy of conventional monopolar and 2-micron laser transurethral resection in the management of multiple nonmuscle-invasive bladder cancer. *J Int Med Res* 2013; 41(4): 984-92 **14** Enikeev D et al.: Safety and short-term oncological outcomes of thulium fiber laser en bloc resection of non-muscle-invasive bladder cancer: a prospective non-randomized phase II trial. *Bladder Cancer* 2020; 6: 201-10

COMPREHENSIVE CANCER CENTER VIENNA



MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT WIEN



Wiener Gesundheitsverbund
Universitätsklinikum AKH Wien



Hybridveranstaltung

Cancer Update CCC Vienna Prostata- und Hodenkrebs

15. November 2022, 17:00 – 19:00 Uhr

Josephinum, Währinger Straße 25
1090 Wien

Erfahren Sie alles über State-of-the-Art-Behandlung und die aktuellen Neuerungen in der Versorgung Betroffener.

Anmeldung unter cancer-update@ccc.ac.at



Die Teilnahme an dieser Veranstaltung wird mit
2 DFP der Ärztekammer für Wien akkreditiert.



Mehr als die Summe seiner Teile

Das urogenitale Mikrobiom

Das lang anhaltende Dogma einer sterilen Blase konnte in den letzten Jahren durch die Weiterentwicklung von Sequenzierungstechniken, wie dem Next-Generation Sequencing (NGS), widerlegt werden. Diese Techniken erlauben eine umfassende Charakterisierung unseres urogenitalen Mikrobioms und liefern damit neue Erkenntnisse für die Grundlagenforschung, aber auch für klinische/therapeutische Applikationen, wie die gezieltere Anwendung von Antibiotika, die Resistenzenprävention und die Substitutionstherapie mit Kommensalen und Probiota.

Die Sequenzierung der hypervariablen Genregionen (V1–V9) der bakteriellen 16S ribosomalen Untereinheit („16S rRNA Sequencing“) ermöglichen eine qualitative sowie quantitative Charakterisierung von Bakterien auf Gattungsebene. Durch die Erstellung riesiger Sequenzierdatenbanken und die Verifizierung der gefundenen Bakterien durch hochsensitive Kulturmethoden („enhanced quantitative urine culture“; EQUIC) ist mittlerweile auch eine Identifizierung auf Speziesebene möglich. Heute weiß man, dass sowohl die Blase als auch der gesamte Urogenitaltrakt mit mehr oder weniger spezifischen Kommensalen besiedelt ist, die maßgeblich zur Homöostase der Organe beitragen. Im katheterisierten Harn von gesunden Erwachsenen findet man ca. 200 verschiedene Bakteriengattungen (Tab. 1).¹

Altersabhängige physiologische Besiedelung

Die physiologische Komposition der urogenitalen Kommensalen ist geschlechtsspezifisch und altersabhängig. Das Blasenmikrobiom von gesunden (kontinent, ohne „lower urinary tract symptoms“; LUTS) erwachsenen Frauen besteht vorwiegend aus *Lactobacillus* spp., *Gardnerella*, *Prevotella*, *Escherichia*, *Streptococcus*, *Atopobium*, *Actinomyces* und *Staphylococcus*. Etwas seltener kommen *Sneathia*, *Corynebacterium*, *Aerococcus* und *Bifidobacterium* vor.^{2–7} Junge adipöse Frauen (Ø 36 Jahre, Ø BMI 33,4) sind stär-

ker mit *Gardnerella* besiedelt, während im Harn von Frauen über 60 Jahre vermehrt *Escherichia* vorkommt, ohne dass diese trotz der Pathogene die klassischen Beschwerden von Harnwegsinfekten oder Vaginosen aufweisen.^{8,9} Auch vaginal dominieren diverse Lactobazillusarten, vor allem *L. crispatus*, *L. ineres*, *L. gasseri*, und *L. jensenii*, wobei bei postmenopausalen Frauen die Anzahl wie auch die Diversität der Bakterien abnehmen.¹⁰ So findet man *Jonquetella*, *Parvimonas*, *Proteinophilum* und *Saccharofermentans* ausschließlich bei gesunden Probanden über 70 Jahre.¹¹

Bakterielle Diversität und Abundanz sind bei Männern etwas geringer als bei Frauen. Im Urin von gesunden Männern prädominieren *Pseudomonas*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Prevotella*, *Staphylococcus* und *Fingoldia*. *Lactobacillus* spp. sind meist seltener als bei Frauen.^{1, 8, 12, 13}

Die Zusammensetzung des urogenitalen Mikrobioms bei Erwachsenen ist zwar ähnlich, allerdings gibt es starke individuelle Unterschiede. Die bakterielle Diversität ist stark abhängig von der individuellen Lebensweise (Ernährung) und somit vom pH-Wert des Urins sowie vom Miktionsverhalten (Häufigkeit, Toilettenpapier- oder Wasserreinigung), aber auch von anderen kulturellen und sozioökonomischen Bedingungen – bei Männern auch abhängig von der Beschneidung. So entstehen demografische bzw. ethnische Unterschiede in der mikrobiellen Komposition.¹

KEYPOINTS

- Antibiotika verändern das intestinale und somit auch das urogenitale Mikrobiom.
- Dysbiosen führen zu Harnwegsinfekten, Inkontinenz, neurogener Blasendysfunktion, interstitieller Zystitis, Prostatitis und Vaginosen.
- Bakterien haben Einfluss auf das Ansprechen von Immuntherapie bei Krebspatienten.

Funktionalität des urogenitalen Mikrobioms

Obwohl das Mikrobiom charakteristisch unterschiedlich ausgeprägt ist, besteht ein systemischer Zusammenhang für den Körper. Das menschliche Mikrobiom stellt eine protektive biophysikalische Barriere dar, baut Umweltgifte und Stoffwechselmetaboliten ab, verhindert die Ansiedelung von Pathogenen und trägt maßgeblich zur Ausbildung unseres Immunsystems bei.

Das urogenitale Mikrobiom unterliegt einer gewissen Plastizität und ist in der Lage, pathogene Bakterien zu kompensieren bzw. unschädlich zu machen. So können Personen, die mit bekannten Pathogenen besiedelt sind, völlig beschwerde- und symptomfrei sein. Allerdings kann eine Veränderung der bakteriellen Komposition bzw. eine Fehlbesiedelung zu Harnwegsinfekten und deren Chronifizierung, aber auch zu Inkontinenz, neurogener Blasendysfunktion, interstitieller Zystitis, Prostatitis und zu Vaginosen führen. Wie in allen Organen begünstigen chronische Entzündungen auch im Urogenitaltrakt die Tumorentstehung und somit können Bakterien auch zur Entstehung von Neoplasien beitragen.

Dysbiose

Die Veränderung der physiologischen bakteriellen Zusammensetzung bzw. die

Verringerung der bakteriellen Diversität nennt man Dysbiose. Die größte Gefahr für die bakterielle Homöostase des Urogenitaltrakts sind Langzeittherapien mit Antibiotika und Manipulationen mit Fremdkörpern wie z. B. Kathetern. Rezente Studien haben gezeigt, dass unser Lebensstil, geprägt von einseitiger, übermäßiger und faserarmer Kost und reduzierter Bewegung, zum Verlust der intestinalen mikrobiellen Diversität führt. Der verringerte Konkurrenzdruck unter den Kommensalen, ein veränderter pH-Wert, Sauerstoffspannung und die Verfügbarkeit von Nährstoffen begünstigen wiederum das Ansiedeln von Pathogenen auch im Urogenitaltrakt.¹ Die häufigsten Konsequenzen von Dysbiosen mit den schwersten Folgen für den Urogenitaltrakt sind:

Harnwegsinfekte

Harnwegsinfekte (HWI) sind die am häufigsten erworbenen bakteriellen Infek-

tionen und generell durch eine Dysbiose charakterisiert. Die häufigsten Pathogene im HWI sind *E. coli* und *Enterococcus*, wobei besonders Koinfektionen zu Komplikationen wie Zystitis, Pyelonephritis und Urosepsis führen können.^{14,15} So fördert *Enterococcus faecalis* durch die Sekretion von L-Ornithin die Produktion von Siderophor in *E. coli*, wodurch diese auch in einer eisenreduzierten Umgebung wachsen können – eine polymikrobielle Infektion entsteht.¹⁶ Weiters wurden *Corynebacterium glucuronolyticum*, *Streptococcus gallolyticus* und *Aerococcus sanguinicola* als opportunistische Uropathogene beschrieben.¹ Frauen mit rezidivierenden Vaginosen weisen oft eine Verschiebung des Mikrobioms Richtung Anaerobier auf, darunter z. B. *Gardnerella vaginalis*, die wiederum das Wachstum von *E. coli* triggern. Gleichzeitig leiden diese Frauen auch häufiger an HWI als Frauen mit *Lactobacillus*-lastigem Vaginalmikrobiom.¹⁷ Ein weiterer Effekt

einer *E. coli*/*G. vaginalis*-Superinfektion ist der ATP- und Ca^{2+} -Influx in das Uroepithel, was zur dauerhaften Kontraktion der Blase und somit zur Symptomatik einer Dranginkontinenz (UII) führt.¹⁸ Hier hat sich gezeigt, dass die vaginale Behandlung mit *L. crispatus* und probiotischen Stämmen wie *L. rhamnosus* GR1, *L. fermentum* RC-14 und *L. reuteri* B-54 nachweislich die Anfälligkeit für diese Erkrankungen verringert. Lactobazillen verstoffwechseln Kohlenhydrate aus der Schleimhaut zu Milchsäure. Die damit verbundene Absenkung des pH-Wertes vermindert das Ansiedeln von Pathogenen. Außerdem verhindern sie den ATP- und Ca^{2+} -Influx, was zu einer Entspannung der Blasenmuskulatur führt.¹⁸ Die Substitution mit Lactobazillen kann so auch die Häufigkeit von Harnwegsinfekten und UII bei katheterisierten Personen bzw. bei Frauen nach Operationen verringern.¹⁹ Die Behandlung mit Probiotika direkt in der Blase hat

Stamm	Klasse	Ordnung	Familie (Gattung)
Firmicutes ca. 50%	Bacilli	Lactobacillales	Lactobacillus**, Streptococcaceae, Aerococcaceae, Enterococcaceae
		Bacillales	Staphylococcaceae, Bacillaceae
	Negativcutes	Veillonellales	Veillonella*
	Clostridia	Clostridiales	Clostridiaceae (Finegoldia, Eubacteriaceae)
Proteobacteria ca. 25%	Gammaproteobacteria	Enterobacteriales	Enterobacteriaceae (Enterobacter, Escherichia, Hafnia, Klebsiella, Morganella, Proteus, Salmonella, Shigella, Yersinia)
		Pseudomonadales	Pseudomonaceae*
	Epsilonproteobacteria	Campylobacterales	Campylobacteraceae
	Alphaproteobacteria	Rickettsiales	Rickettsiaceae
		Rhizobiales	Brucellaceae
	Betaproteobacteria	Neisseriales	Neisseriaceae
Betaproteobacteria		Burkholderia	
Actinobacteria ca. 12%	Actinobacteria	Bifidobacteriales	Bifidobacteriaceae (Gardnerella)
		Actinobacteria	Corynebacteriaceae*, Mycobacteriaceae
Bacteroidetes ca. 10%	Bacteroidia	Bacteroidales	Prevotellaceae, Flavobacteriaceae
Andere < 3%			

*vorwiegend bei Männern; **vorwiegend bei Frauen

Tab. 1: Taxonomie der häufigsten Bakterien im Urogenitaltrakt nach Häufigkeit (nach Perez-Carrasco V et al. 2021)¹

sich als effizienter als vaginale oder orale Applikationen erwiesen und kann vor allem beim HWI zu einer schnellen und andauernden Veränderung Richtung physiologischem Mikrobiom führen.²⁰

Für Antibiotikatherapien bei HWI gilt natürlich: Je genauer das Pathogen bestimmt werden kann, desto effizienter kann die Therapie gestaltet werden. Eine durch *Aerococcus urinae* verursachte Zystitis kann effizient mit Nitrofuantoin behandelt werden, während bei einer Pleonephritis derselbe Erreger am besten mit Ciprofloxacin bekämpft wird. Ciprofloxacin ist wiederum wirkungslos, wenn die Infektion durch *Aerococcus sanguincola* ausgelöst wird.²¹ Auch bei einem *E. coli*-bedingten HWI ist die Gabe von Ciprofloxacin kontraindiziert, da es die Freisetzung von ATP in intrazellulär persistierende *E. coli* fördert, was wiederum zu vermehrtem Ca^{2+} -Influx und einer UUI-Symptomatik führt.¹⁸ Enterococcus faecium ist resistent gegen die häufigsten Betalaktame, deren Gabe allerdings zu einer Verstärkung der Dysbiose durch das Vernichten von Kommensalen führt.²²

Wenn der Harnwegsinfekt nicht von einem Bakterium verursacht wird, sondern von methanogenen Archaeen, einer einzelnen, bakterienartigen Urform, sind Fosfomycin, Cotrimoxazol (Sulfamethoxazol and Trimethoprim), Amoxicillin-Clavulan-Säure und Ofloxacin wirkungslos.²³

In unzähligen Studien wurde gezeigt, dass die dauerhafte und falsche Antibiotikatherapie nicht nur Resistenzen fördert, sondern auch das intestinale Mikrobiom nachhaltig verändert, da es, wie wir wissen, einen enormen Einfluss auf das urogenitale Mikrobiom hat.²⁴ Der Teufelskreis der systemischen Dysbiose schließt sich damit.

Blasentumoren

Auch Patienten mit Urothelkarzinom weisen schwere Dysbiosen auf. Vor

allem bei progredienten und rezidivierenden Blasentumoren besteht ein Zusammenhang mit einer hohen Abundanz von proinflammatorischen und pathogenen Bakterien, wie *Acinetobacter*, *Anaerococcus*, *Sphingobacteriaceae*, *Herbaspirillum*, *Porphyrobacter*, *Bacteroides* und *Actinomyces europaeus*.^{12,25,26} Allerdings ist die Blaseschleimhaut bei Tumorpatienten anders besiedelt als der Harn, was eine Identifizierung von Pathogenen über die Harnkultur unmöglich macht. So sind *Akkermansia*, *Bacteroides*, *Clostridium sensu stricto*, *Enterobacter* und *Klebsiella* im Gewebe überrepräsentiert, während man sie im Harn seltener findet. Dieser ist vorwiegend mit *Lactobacillus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus* und *Staphylococcus* besiedelt.²⁷

Bisher konnte nur ein Bakterium als eindeutig kanzerogen identifiziert werden: *Fusobacterium nucleatum*, das auch mit kolorektalen Tumoren assoziiert ist, bindet über das Adhesin FadA an die Wirtszellen und führt dort zu einer Deregulation des Wnt-Signalwegs, eines wichtigen Zellproliferationssignalwegs.²⁸ In einer männlichen Kohorte konnte gezeigt werden, dass *F. nucleatum* ausschließlich bei Blasen-

krebspatienten, nicht aber bei den gesunden Kontrollen vorkommt.¹² Das intestinale Mikrobiom hat einen immensen systemischen Einfluss auf das Immunsystem und zeigt auch Therapieerfolge bei Immuntherapie.²⁹

Bei Patienten mit Nieren- oder Lungenkarzinomen konnte gezeigt werden, dass der Therapieerfolg von PD-1-/PD-L1-Inhibitoren maßgeblich von einer Antibiotika-assoziierten intestinalen Dysbiose abhängig ist.^{30,31} Die Daten wurden bei Melanompatienten bestätigt, wobei sich Nonresponder hauptsächlich durch verminderte Abundanz von *Akkermansia muciniphila* und *Bifidobacterium ssp.* auszeichneten. Eine orale Substitution mit diesen Bakterien konnte das Therapieansprechen signifikant verbessern.³² Im Tierexperiment wurde bewiesen, dass die dauerhafte Gabe von Antibiotika den Therapieerfolg von Immuntherapien bei Mäusen drastisch verschlechtert.³¹

Es ist denkbar, dass eine intestinale bzw. urologische Dysbiose auch der Grund für das schlechte Ansprechen von Immuntherapien bei Patienten mit muskelinvasiven Blasentumoren ist. Ob die Zusammensetzung des Blasenmikrobioms auch Auswirkungen auf den Erfolg von Bacillus Calmette-Guérin basierter Therapie hat, ist Gegenstand meiner aktuellen Forschungsarbeit.

Nierenerkrankungen

Auch für den Erfolg einer Nierentransplantation dürften Bakterien eine tragende Rolle spielen. Interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophien (IFTA) sind Konsequenzen von inflammatorischen Zytokinen und deren exzessiver Ablagerung in extrazellulärer Matrix. Studien haben gezeigt, dass auch bei IFTA eine Dysbiose vorliegt: Frauen weisen weniger Laktobazillen im Harn auf, während Männer mit Abstoßungsreaktionen weniger stark mit *Streptococcus* besiedelt sind. Bei beiden Geschlechtern war die Abundanz von pathogenen Bakte-

Advertisement for **Nocutil** tablets. The central image shows a smiling child's face. Text around the image includes "Enuresis nocturna individuell dosieren" and "0,1 mg Tabletten speziell für die Ausschleichphase". The product name "Nocutil" is prominently displayed with a sun icon. A small box icon says "yellow kassettfrei". At the bottom, it says "trockene Nacht - toller Tag" and "Gebro Pharma".

rien, wie *Propionibacterium acne*, *Prevotella disiens*, *G. vaginalis*, *Finexgoldia magna*, *Corynebacterium*, *Rhodococcus* und *Fusobacterium*, erhöht.^{33,34} Es ist denkbar, dass das veränderte Mikrobiom eine überschießende Immunreaktion weiter fördert. Ob die Dysbiose Konsequenz oder Ursache der IFTA ist, muss weiter erforscht werden, damit Abstoßungsreaktionen reduziert werden können.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass Patienten mit Nierensteinen ebenfalls eine Reduktion der mikrobiellen Diversität und eine vermehrte Besiedelung mit pathogenen Bakterien im katheterisierten Harn aufweisen. Vor allem bei männlichen Patienten war die Abundanz von *Prevotella*, das durch Exkretion von kurzkettigen Fettsäuren eine antiinflammatorische Wirkung hat, stark reduziert.³⁵ Auch hier wurde gezeigt, dass die frühkindliche und dauerhafte orale Gabe von Antibiotika (Fluorchinolone, Cephalosporin, Nitrofurantoin/Methenamin, Sulfonamid und Breitspektrum-Penicillin) maßgeblich zur Bildung von Nierensteinen beiträgt.³⁶

In einer unserer rezenten Studien wurde das Mikrobiom von Nierensteinen und katheterisiertem Urin von 100 Patienten mit Nephrolithiasis untersucht. Im Vergleich zu einer altersangepassten Kontrollgruppe ohne Steinerkrankungen war das Mikrobiom der Steinpatienten weniger divers, außerdem wiesen diese Patienten eine Dysbiose auf. Die Steine von Patienten mit metabolischem Syndrom waren vor allem mit klassischen Fäkalkeimen besiedelt. Die Anhäufung dieser Keime, wie *Escherichia Shigella*, *Klebsiella*, *Enterococcus* und *Aerococcus* wurde bereits im Urin von Patienten mit Typ-2-Diabetes und LUTS beschrieben.³⁷ Weiters konnten wir in allen Steintypen Bakterien nachweisen, was die Theorie, dass nur Struvitsteine besiedelt sind bzw. dass es einen Zusammenhang zwischen Bakterien und der Bildung von Struvitsteinen gibt, widerlegt.

Zusammenfassung

Trotz der intensiven Beforschung des Mikrobioms in den letzten Jahren sind noch viele Fragen offen. Vor allem die Hoffnung auf Identifizierung von eindeutig pathogenen Mikroorganismen konnte bis dato nicht erfüllt werden – mit Ausnahme von *Fusobacterium nucleatum* bei

Blasenkrebs. Vielmehr scheint es, als unterliege das urogenitale Mikrobiom einem sensiblen Gleichgewicht, in dem sich Veränderungen der Komposition nachhaltig nachteiliger auswirken als die Infektion mit einem einzelnen Pathogen. Da die Rolle bzw. die Existenz des urogenitalen Mikrobioms auch in Fachkreisen immer noch angezweifelt wird, ist es essenziell, dass zukünftige Forschung die Techniken zur Identifikation von Bakterien, vor allem bei gesunden Individuen, verbessert, das komplexe Zusammenspiel von intestinalem und urogenitalem Mikrobiom weiter aufklärt und die Wirkungsmechanismen von Uropathogenen, aber auch von Probiotika besser verständlich macht, um eine valide Grundlage für die Bereitstellung einer gezielten und effizienten Therapie von urogenitalen Erkrankungen möglich zu machen. ■

Autorin:

Ursula Lemberger, MSc. PhD

Abteilung für Urologie

Medizinische Universität Wien

E-Mail: ursula.lemberger@meduniwien.ac.at

■061216

Literatur:

1 Perez-Carrasco V et al.: Urinary microbiome: yin and yang of the urinary tract. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11: 617002 **2** Price TK et al.: The urobiome of continent adult women: a cross-sectional study. *BJOG* 2020; 127(2): 193-201 **3** Siddiqui H et al.: Assessing diversity of the female urine microbiota by high throughput sequencing of 16S rDNA amplicons. *BMC Microbiol* 2021; 11: 244 **4** Thomas-White K et al.: The bladder is not sterile: history and current discoveries on the urinary microbiome. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 2016; 11(1): 18-24 **5** Thomas-White K et al.: Culturing of female bladder bacteria reveals an interconnected urogenital microbiota. *Nat Commun* 2018; 9(1): 1557 **6** Whiteside SA et al.: The microbiome of the urinary tract—a role beyond infection. *Nat Rev Urol* 2015; 12(2): 81-90 **7** Wolfe AJ et al.: Evidence of uncultivated bacteria in the adult female bladder. *J Clin Microbiol* 2012; 50(4): 1376-83 **8** Gottschick C et al.: The urinary microbiota of men and women and its changes in women during bacterial vaginosis and antibiotic treatment. *Microbiome* 2017; 5(1): 99 **9** Shirliff ME et al.: Cross-kingdom interactions: *Candida albicans* and bacteria. *FEMS Microbiol Lett* 2009; 299(1): 1-8 **10** Smith SB, Ravel J: The vaginal microbiota, host defence and reproductive physiology. *J Physiol* 2017; 595(2): 451-463 **11** Curtiss N et al.: Age, menopausal status and the bladder microbiome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018; 228: 126-9 **12** Bucevic Popovic V et al.: The urinary microbiome associated with bladder cancer. *Sci Rep* 2018; 8(1): 12157 **13** Fouts DE et al.: Integrated next-generation sequencing of 16S rDNA and metaproteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuropathic bladder associated with spinal cord injury. *J Transl Med* 2012; 10: 174 **14** Kline KA, Lewis AL: Gram-positive uropathogens, polymicrobial urinary tract infection, and the emerging micro-

biota of the urinary tract. *Microbiol Spectr* 2016; 4(2): 10.1128 **15** Neugent ML et al.: Advances in understanding the human urinary microbiome and its potential role in urinary tract infection. *mBio* 2020; 11(2): e00218-20 **16** Keogh D et al.: Enterococcal metabolite cues facilitate interspecies niche modulation and polymicrobial infection. *Cell Host Microbe* 2016; 20(4): 493-503 **17** Sumati AH, Saritha NK: Association of urinary tract infection in women with bacterial vaginosis. *J Glob Infect Dis* 2009; 1(2): 151-2 **18** Abbasiann B et al.: Potential role of extracellular ATP released by bacteria in bladder infection and contractility. *mSphere* 2019; 4(5): e00439-19 **19** Gharthey JP et al.: *Lactobacillus crispatus* dominant vaginal microbiome is associated with inhibitory activity of female genital tract secretions against *Escherichia coli*. *PLoS One* 2014; 9(5): e96659 **20** Forster CS et al.: A single intravesical instillation of *Lactobacillus rhamnosus* GG is safe in children and adults with neuropathic bladder: A phase Ia clinical trial. *J Spinal Cord Med* 2021; 44(1): 62-9 **21** Oskooi M et al.: A prospective observational treatment study of aerococcal urinary tract infection. *J Infect* 2018; 76(4): 354-60 **22** Magruder M et al.: Gut uropathogen abundance is a risk factor for development of bacteriuria and urinary tract infection. *Nat Commun* 2019; 10(1): 5521 **23** Grine G et al.: Co-culture of *Methanobrevibacter smithii* with enterobacteria during urinary infection. *EBioMedicine* 2019; 43: 333-7 **24** Elvers KT et al.: Antibiotic-induced changes in the human gut microbiota for the most commonly prescribed antibiotics in primary care in the UK: a systematic review. *BMJ Open* 2020; 10(9): e035677 **25** Bi H et al.: Urinary microbiota - a potential biomarker and therapeutic target for bladder cancer. *J Med Microbiol* 2019; 68(10): 1471-8 **26** Wu P et al.: Profiling the urinary microbiota in male patients with bladder cancer in China. *Front Cell Infect Microbiol* 2018; 8: 167 **27** Mansour B et al.: Bladder cancer-related microbiota: examining differences in urine and tissue samples. *Sci Rep* 2020; 10(1): 11042 **28** Wang S et al.: *Fusobacterium nucleatum* acts as a procarcinogenic bacterium in colorectal cancer: from association to causality. *Front Cell Dev Biol* 2021; 9: 710165 **29** Iida N et al.: Commensal bacteria control cancer response to therapy by modulating the tumor microenvironment. *Science* 2013; 342(6161): 967-70 **30** Gopalakrishnan V et al.: Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2018; 359(6371): 97-103 **31** Routy B et al.: Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018; 359(6371): 91-7 **32** Matson V et al.: The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. *Science* 2018; 359(6371): 104-8 **33** Modena BD et al.: Changes in urinary microbiome populations correlate in kidney transplants with interstitial fibrosis and tubular atrophy documented in early surveillance biopsies. *Am J Transplant* 2017; 17(3): 712-23 **34** Wu JF et al.: Urinary microbiome associated with chronic allograft dysfunction in kidney transplant recipients. *Clin Transplant* 2018; 32(12): e13436 **35** Xie J et al.: Profiling the urinary microbiome in men with calcium-based kidney stones. *BMC Microbiol* 2020; 20: 41 **36** Tasian GE et al.: Oral antibiotic exposure and kidney stone disease. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(6): 1731-40 **37** Chen J et al.: Relationship between alterations of urinary microbiota and cultured negative lower urinary tract symptoms in female type 2 diabetes patients. *BMC Urol* 2019; 19(1): 78

Fachkurzinformation zu Inset 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 (E171), Gelbes Eisenoxid (E172) und Gelatine. Dutasterid Weichkapsel: Kapselhülle: Glycerinmonocaprylat, Butylhydroxytoluol (E321), Kapselhülle: Gelatine, Glycerin, Titandioxid (E171). Tamsulosin-Pellets: Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer 1:1 Dispersion 30% (enthält Natriumdozacylsulfat und Polysorbit 80), mikrokristalline Cellulose, Sebacaurebutylester, Polysorbit 80, Kieselsäure, kolloidale, hydratisiert, Kalziumstearat. Schwarze Druckfarbe: Schellack, Schwarzes Eisenoxid (E172), Propylenglycol, 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 Prostatatypyperplasie (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 Patientengruppen 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 (E171); Mittelkettige Triglyceride; Lecithin (kann Sojaöl enthalten) (E 322). Anwendungsgebiete: Behandlung mittelgradiger bis schwerer Symptome der benignen Prostatatypyperplasie (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, andere 5- α -Reduktasehemmer, Soja, Erdnüsse 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- α -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, Natriumdozacylsulfat, vorverkleisterte Stärke, mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Magnesiumstearat, Hypromellose, Macrogolstearat. Anwendungsgebiete: Zur Behandlung und Kontrolle einer benignen Prostatatypyperplasie (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 Prostatatypyperplasie, Testosteron-5- α -Reduktase-Hemmer. ATC-Code: G04CB01. Finasterid Genericon® 5 mg Filmtabletten, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig.

Tadalafil Genericon® 10 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 10 mg Tadalafil. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 133 mg Lactose (als Monohydrat), Tadalafil Genericon® 20 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 20 mg Tadalafil. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 265 mg Lactose (als Monohydrat). Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat; Croscarmellose-Natrium; Hydroxypropylcellulose; Natriumlaurylsulfat; Mikrokristalline Cellulose; Magnesiumstearat. Filmüberzug: Hydroxypropylmethylcellulose; Lactose-Monohydrat; Titandioxid (E171); Triacetin; Eisenoxid gelb (E172); Talkum (E553b). Anwendungsgebiete: Zur Behandlung der erektilen Dysfunktion bei erwachsenen Männern. Tadalafil kann nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt. Tadalafil Genericon® ist nicht angezeigt zur Anwendung bei Frauen. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten 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/GMP-Stoffwechsel zurückgeführt. Daher ist die Anwendung von Tadalafil Genericon® bei Patienten, die organische Nitrate in jeglicher Form einnehmen, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5). Männer mit kardialen Erkrankungen, denen von sexueller Aktivität abgeraten wird, dürfen Tadalafil Genericon® nicht verwenden. Ärzte müssen das potentielle kardiale Risiko einer sexuellen Aktivität bei Patienten mit einer vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankung berücksichtigen. Die folgenden Patientengruppen mit Herz-Kreislauf-Erkrankung waren in klinischen Studien nicht eingeschlossen, daher ist die Anwendung von Tadalafil Genericon® kontraindiziert: Patienten mit Herzinfarkt während der vorangegangenen 90 Tage, Patienten mit instabiler Angina pectoris oder Angina pectoris, die während einer sexuellen Aktivität auftrat, Patienten mit Herzinsuffizienz Klasse II oder höher nach New York Heart Association (NYHA) während der letzten 6 Monate, Patienten mit unkontrollierten Arrhythmien, Hypotonie (< 90/50 mmHg) oder unkontrollierter Hypertonie, Patienten mit einem Schlaganfall während der vorangegangenen 6 Monate. Tadalafil Genericon® ist kontraindiziert bei Patienten, die aufgrund einer nicht arteriellen ischämischen Optikusneuropathie (NAION) ihre Sehkraft auf ein Auge verloren haben, unabhängig davon, ob der Sehverlust mit einer vorherigen Einnahme eines PDE-5-Hemmers in Zusammenhang stand oder nicht (siehe Abschnitt 4.4). Die Begleittherapie von PDE-5-Hemmern, einschließlich Tadalafil, mit Guanlylcyclase-Stimulatoren wie Riociguat ist kontraindiziert, da es möglicherweise zu einer symptomatischen Hypotonie kommen kann (siehe Abschnitt 4.5). Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion. ATC-Code: G04BE08. Tadalafil Genericon® 10 mg Filmtabletten, OP zu 24 und 36 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig.

Tadalafil Genericon® 20 mg Filmtabletten, OP zu 4, 8, 12 und 36 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, Polysorbit 80, Natriumdozacylsulfat, Triethylcitrat, Talkum. Kapselhülle: Rotes Eisenoxid (E172), Titandioxid (E171), Indigotin (E132), schwarzes Eisenoxid (E172), Gelatine. Anwendungsgebiete: Behandlung von Symptomen des unteren Harntraktes bei benigner Prostatatypyperplasie (BPH). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einschließlich Arzneimittelinduziertes Angioödem, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile; orthostatische Hypotonie in der Anamnese; schwerer Leberinsuffizienz. Pharmakotherapeutische Gruppe: α -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 Retardtabletten. 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 Prostatatypyperplasie (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 Prostatatypyperplasie, Alpha-Adrenorezeptor-Antagonisten. ATC-Code: G04CA02. Tamsulosin Genericon® 0,4 mg Retardtabletten, 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, Natriumdozacylsulfat, 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, Natriumdozacylsulfat, 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 (23 mg) pro Tablette. Liste der sonstigen Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Magnesiumstearat, Natriumdozacylsulfat 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 für die Zweit- oder Drittbehandlung zu beschränken. Symptomatische Behandlung der benignen Prostatatypyperplasie (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 für die Zweit- oder Drittbehandlung zu beschränken. Symptomatische Behandlung der benignen Prostatatypyperplasie (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 Chinazoline (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 Prostatatypyperplasie bei gleichzeitig bestehender Obstruktion der oberen Harnwege, chronischer Harnwegsinfektion oder Blasenstenose; bei Patienten mit Hypotonie, als Monotherapie bei Patienten mit Überabgabe oder Anurie mit oder ohne progressiver renaler Insuffizienz. 1 betrifft nur die Indikation benigne Prostatatypyperplasie. Gegenanzeigen 8 mg: Doxazosin ist kontraindiziert: bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Chinazoline (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 Prostatatypyperplasie bei gleichzeitig bestehender Obstruktion der oberen Harnwege, chronischer Harnwegsinfektion oder Blasenstenose; bei Patienten mit Hypotonie, als Monotherapie bei Patienten mit Überabgabe oder Anurie mit oder ohne progressiver renaler Insuffizienz. 2 betrifft nur die Indikation benigne Prostatatypyperplasie. Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidrenerge 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.

Sildenafil Genericon® 50 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Sildenafil Genericon® 50 mg Filmtablette enthält Sildenafilcitrat entsprechend 50 mg Sildenafil. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Sildenafil Genericon® 50 mg Filmtablette enthält 9 mg Tartrazin. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Cellulose (Pulver), hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei; Calciumhydrogenphosphat, wasserfrei; Croscarmellose-Natrium; Magnesiumstearat. Filmüberzug: Brillant Blau FCF, Tartrazin (E102). Sildenafil Genericon® 100 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Sildenafil Genericon® 100 mg Filmtablette enthält Sildenafilcitrat entsprechend 100 mg Sildenafil. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Sildenafil Genericon® 100 mg Filmtablette enthält 18 mg Tartrazin. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Cellulose (Pulver); hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei; Calciumhydrogenphosphat, wasserfrei; Croscarmellose-Natrium; Magnesiumstearat. Filmüberzug: Hypromellose; Titandioxid; Triacetin; Indigokarmine; Brillant Blau FCF, Tartrazin (E 102). Anwendungsgebiete: Sildenafil Genericon® wird zur Behandlung von erwachsenen Männern mit erektiler Dysfunktion angewendet. Eine erektile Dysfunktion ist die Unfähigkeit, eine für einen befriedigenden Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion zu erreichen oder aufrechtzuerhalten. Sildenafil Genericon® kann nur wirken, wenn eine sexuelle Stimulation vorliegt. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Entsprechend seiner pharmakologischen Wirkung auf den Stickstoffmonoxid-/zyklischen-Guanosinmonophosphat (cGMP)-Stoffwechsel (siehe Abschnitt 5.1) konnte gezeigt werden, dass Sildenafil den blutdrucksenkenden Effekt von Nitraten verstärkt. Daher ist die gleichzeitige Gabe mit Stickstoffmonoxid-Donatoren (wie beispielsweise Amylnitrit) oder jeglichen Nitraten kontraindiziert. Die Begleittherapie von PDE5-Hemmern, inklusive Sildenafil, mit Guanlylcyclase-Stimulatoren wie Riociguat ist kontraindiziert, da es möglicherweise zu einer symptomatischen Hypotonie kommen kann (siehe Abschnitt 4.5). Mittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion wie z.B. Sildenafil sind bei Patienten, denen von sexueller Aktivität abzuraten ist (z. B. Patienten mit schweren Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie instabiler Angina pectoris oder schwerer Herzinsuffizienz), nicht anzuwenden. Bei Patienten, die aufgrund einer nicht arteriellen ischämischen Optikusneuropathie (NAION) ihre Sehkraft auf ein Auge verloren haben, ist Sildenafil kontraindiziert, unabhängig davon, ob der Sehverlust mit einer vorherigen Einnahme eines PDE5-Hemmers in Zusammenhang stand oder nicht (siehe Abschnitt 4.4). Bei folgenden Patienten wurde die Sicherheit von Sildenafil nicht untersucht und 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 beispielsweise Retinitis pigmentosa (eine Minderheit dieser Patienten hat eine genetisch bedingte Störung der retinalen Phosphodiesterasen). Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion. ATC-Code: G04B E03. Sildenafil Genericon® 50 mg Filmtabletten, OP zu 4, 12 und 40 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. Sildenafil Genericon® 100 mg Filmtabletten, OP zu 4, 12 und 40 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: Genericon Pharma Gesellschaft m.B.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at.

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 unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit ein. Nehmen Sie dieses Mittel nicht ein, wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen einen seiner Bestandteile sind. Rötlich-braune Softgel-Kapsel. Zutaten: Sojaöl, Überzugsmittel: Gelatine*, L-Arginin, Feuchthaltemittel: Glycerin, Extrakt der Sägepalmenfrucht, 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.

Fachkurzinformation zu Inset auf Seite 4

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Lynpara 100 mg Filmtabletten. Lynpara 150 mg Filmtabletten. Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere anti-neoplastische Mittel. ATC Code: L01XK01. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Lynpara 100 mg Filmtablette. Jede Filmtablette enthält 100 mg Olaparib. Lynpara 150 mg Filmtablette. 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. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. der Fachinformation. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern, Copovidon, Hochdisperses Siliciumdioxid, Mannitol (Ph.Eur.), Natriumstearatylfumarat (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. Lynpara wird angewendet als Monotherapie für die: Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadium III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealepithelkarzinom, 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 Peritonealepithelkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell). Lynpara in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadium III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealepithelkarzinom, 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). Mammakarzinom: Lynpara wird angewendet als Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko haben und zuvor mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). Als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastatisches Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neoadjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 5.1). 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: Lynpara wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein metastatisches Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war. Prostatakarzinom: Lynpara wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonale Substanz (neue hormonale agent) umfasst, 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. **REZEPTPLICHT/APOTHEKENPLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **STAND DER INFORMATION:** 08/2022. Informationen zu den Abschnitten besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen.

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 6

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, PD-1/PD-L1 (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 (Pentessäure), Polysorbit 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 mit 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 Pleuramesothelom (MPM): OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesotheloms 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 rezidivierenden 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 Mikrosatellitenstabilität (microsatellite instability high, MSI-H): OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatellitenstabilität 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 Erstlinientherapie 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 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 mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemotherapie 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 Erstlinientherapie der HER2-negativen fortgeschrittenen oder metastasierten Adenokarzinome des Magens, des gastroösophagealen Übergangs oder des Ösophagus bei Erwachsenen indiziert, deren Tumor 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. **VERSCHEIBUNGSPFLICHT/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.

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: YERVOY® 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, Andere monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate. ATC-Code: L01FX04. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jeder ml des Konzentrats enthält 5 mg Ipilimumab. Eine 10 ml Durchstechflasche enthält 50 mg Ipilimumab. Eine 40 ml Durchstechflasche enthält 200 mg Ipilimumab. Ipilimumab ist ein vollständig humaner Anti-CTLA-4-Antikörper (IgG1k). Die mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters gewonnen wird. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jeder ml Konzentrat enthält 0,1 mmol Natrium, was 2,30 mg Natrium entspricht. Sonstige Bestandteile: Trometamolhydrochlorid (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol-hydrochlorid), Natriumchlorid, Mannitol [E421], Pentessäure (Diethylen-triamin-pentaessigsäure), Polysorbit 80, Natriumhydroxid (zum Einstellen des pH-Werts), Salzsäure (zum Einstellen des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Melanom: YERVOY ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren indiziert (für weitere Informationen siehe die Fachinformation Abschnitt 4.4). YERVOY ist in Kombination mit Nivolumab 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 (progression-free survival, PFS) und des Gesamtüberlebens (overall survival, OS) gezeigt (siehe die Fachinformation Abschnitte 4.4 und 5.1). Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC): YERVOY ist in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil indiziert (siehe die Fachinformation Abschnitt 5.1). Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small cell lung cancer, NSCLC): YERVOY ist in Kombination mit Nivolumab 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. Malignes Pleuramesothelom (MPM): YERVOY ist in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren malignen Pleuramesotheloms bei Erwachsenen indiziert. Kolorektalkarzinom (colorectal cancer, CRC) mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (Mismatch repair deficient, dMMR) oder hoher Mikrosatellitenstabilität (microsatellite instability high, MSI-H): OPDIVO ist in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatellitenstabilität bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert (siehe die Fachinformation Abschnitt 5.1). Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC): YERVOY ist in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinientherapie des nicht-resezierbaren fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen indiziert. **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. **VERSCHEIBUNGSPFLICHT/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.

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 11

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-Adrenorezeptor-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 Prostatavergrößerung (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 Prostatavergrößerung bei gleichzeitig bestehender Obstruktion der oberen Harnwege, chronischer Harnwegsinfektion oder Blasensteinen. – während der Stillzeit (betrifft nur die Indikation Hypertonie). – Patienten mit bestehender Hypotonie (betrifft nur die Indikation benigne Prostatavergrößerung). 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. **Rezeptpflicht/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 Guanylatcyclase-Stimulatoren wie Riociguat ist kontraindiziert, da es möglicherweise zu einer symptomatischen Hypotonie kommen kann. Mittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion wie auch Sildenafil sind bei Patienten, denen von sexueller Aktivität 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 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 Retineerkrankung 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) Aluminiumsulfat. **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 Retineerkrankungen wie Retinitis pigmentosa. Bei Männern über 75 Jahre ist die gleichzeitige Anwendung von Vardenafil mit den starken CYP3A4-Inhibitoren Itaconazol 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 Guanylatcyclase-Stimulatoren wie Riociguat, ist kontraindiziert, da es möglicherweise zu einer symptomatischen Hypotonie kommen kann. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon (Typ A), Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei, Magnesiumstearat. **Filmüberzug:** Polyvinylalkohol (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 sonstige 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 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 Prostatatypvergrößerung 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 Guanylatcyclase-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, Crospovidon (Typ B), Natriumstearylfumarat. **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 Inserat auf Seite 17

Inkontant 15 mg/30 mg Filmtabletten: Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält 15 mg/30 mg Trospiumchlorid. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Carboxymethylstärke-Natrium, mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon K25, hochdisperses Siliciumdioxid, Stearinsäure (pflanzlich); Überzug: Stearinsäure, E 171 (Titandioxid), Cellulose, Hypromellose. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung der Detrusor-Instabilität oder der Detrusor-Hyperreflexie mit den Symptomen Pollakisurie, imperativer Harndrang und Dranginkontinenz. **Inkontant 15 mg/30 mg wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Trospiumchlorid oder einen der genannten sonstigen Bestandteile.

Harnverhaltung. Nicht ausreichend behandeltes oder unbehandeltes Engwinkelglaukom. Tachyarrhythmie. Myasthenia gravis. Schwere chronisch entzündlicher Darmerkrankung (Colitis ulcerosa und Morbus Crohn). Toxischem Megakolon. Dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <10 ml/min/1,73 m²). Pharmakotherapeutische Gruppe: Urologika, Mittel bei häufiger Blasenentleerung und Inkontinenz. ATC Code: G04B09. Inhaber der Zulassung: Pharmazeutische Fabrik Montavit Ges.m.b.H., A-6067 Absam/Tirol. Abgabe: Rezeptpflichtig, apothekenpflichtig. Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: 08/2016.

Fachkurzinformation zu Insetar auf Seite 41

Bezeichnung des Arzneimittels: KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Eine Durchstechflasche mit 4 ml Konzentrat enthält 100 mg Pembrolizumab. Jeder ml des Konzentrats enthält 25 mg Pembrolizumab. Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler „anti-programmed 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, Polysorbitat 80 (E 433), Wasser für Injektionszwecke. Anwendungsgebiete: Melanom: KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen angezeigt. KEYTRUDA ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und 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] > 5%) ohne EGFR- oder ALK-positivem Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt. KEYTRUDA ist in Kombination mit Pembrexid und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-platteneithelienalen 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 ≥ 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 mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt. KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal rezidivierenden 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) ≥ 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] ≥ 1) angezeigt. KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS > 5%) und einem Fortschreiten der Krebserkrankung 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 Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms mit erhöhtem Rezidivrisiko nach Nephrektomie oder nach Nephrektomie und Resektion metastasierender Läsionen bei Erwachsenen angezeigt. Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR): Kolorektalkarzinom (colorectal cancer, CRC): KEYTRUDA ist als Monotherapie des Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder mit einer dMMR wie folgt bei Erwachsenen angezeigt: - zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms, - zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie. Nicht-kolorektale Karzinome: KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt: - fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom 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, - nicht resezierbares oder metastasierendes Magen-, Dünnarm- oder biliares Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie. Ösophaguskarzinom: KEYTRUDA ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) angezeigt. Triple-negatives Mammakarzinom (triple-negative breast cancer, TNBC): KEYTRUDA ist in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt. 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] ≥ 10) bei Erwachsenen, die keine vorherige Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben. Endometriumkarzinom (endometrial carcinoma, EC): KEYTRUDA ist in Kombination mit Lenvatinib zur Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms 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. Zervixkarzinom: Keytruda ist in Kombination mit Chemotherapie mit oder ohne Bevacicicid zur Behandlung des persistierenden, rezidivierenden oder metastasierenden Zervixkarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1) bei Erwachsenen 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 Kolitis, immunvermittelte Hepatitis, immunvermittelte Nephritis, immunvermittelte Endokrinopathie, 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 Patientenpass. Ausgewählte Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen: Da Pembrolizumab durch katabolischen Abbau aus dem Blutkreislauf eliminiert wird, sind keine 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 letzten 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 Modellen 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 fetale Beeinträchtigung, einschließlich erhöhter Abort- und Totgeburtsraten, verursachen kann. Es ist bekannt, dass humane Immunoglobuline 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: Anämie, Hypothyreose, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Dyspnoe, Husten, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Abdominalschmerzen, Hautausschlag, Alopecie, Pruritus, muskuloskeletale Schmerzen, Myositis, Arthralgie, Ermüdung/Fatigue, Asthenie, Fieber, Ödeme, Alaninaminotransferase (ALT) erhöht, Aspartataminotransferase (AST) erhöht. Sehr häufige Nebenwirkungen (≥ 1/10) unter Pembrolizumab in Kombination mit Axitinib oder Lenvatinib: Harnwegsinfektionen, Anämie, Hypothyreose, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Hypertonie, Dyspnoe, Husten, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Hautausschlag, Pruritus, Arthralgie, muskuloskeletale Schmerzen, Myositis, Schmerzen in den Extremitäten, Ermüdung/Fatigue, Asthenie, Ödeme, Fieber, Lipase erhöht, ALT-AST erhöht, Kreatinin im Blut erhöht. Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, PD-1/PDL-1 (Programmed cell death protein 1/ideah ligand 1*) Inhibitoren. ATC-Code: L01FF04. Inhaber der Zulassung: Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Niederlande. Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Stand der Information: Juli 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: Kispixly 4 mg/10 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Hartkapsel enthält 4mg/10mg Lenvatinib (als Mesilat). Sonstige Bestandteile: Kapselhülle: Calciumcarbonat, Mannitol, Mikrokrystalline Cellulose, Hypromellose (niedrig substituiert), Talkum; Kapselhülle: Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172); Druckfarbe: Schellack, Eisen(III)-oxid (E 172), Kaliumhydroxid, Propylenylgolkol. Anwendungsgebiete: Kispixly 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: April 2022.

Fachkurzinformation zu Insetar auf Seite 51

Xtandi Filmtabletten: 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Xtandi 40 mg Filmtabletten; Xtandi 80 mg Filmtabletten. 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Xtandi 40 mg Filmtablette enthält 40 mg Enzalutamid. Xtandi 80 mg 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 könnten (siehe Abschnitte 4.6 und 6.6 der SmPC). 5. PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE: Hormonantagonisten und verwandte Mittel, Antiandrogene, ATC-Code: L02B04. 6. INHABER DER ZULASSUNG: Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 26, 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, Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation."

Fachkurzinformation zu Insetar auf Seite 63

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen in der Fachinformation. Bezeichnung des Arzneimittels: Bavencio 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jeder Milliliter Konzentrat enthält 20 mg Avelumab. Eine Durchstechflasche mit 10 ml enthält 200 mg Avelumab. Avelumab ist ein humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der gegen den immunmodulatorischen Zelloberflächen-Liganden PD-L1 gerichtet ist und mittels rekombinanter DNA-Technologie aus Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters gewonnen wird. Anwendungsgebiete: Bavencio wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Merkelzellkarzinom (Merkel cell carcinoma, MCC) angewendet. Bavencio wird als Monotherapie in der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (urothelial carcinoma, UC) angewendet, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind. Bavencio in Kombination mit Axitinib wird als Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) angewendet (siehe Abschnitt 5.1). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01FF04. Liste der sonstigen Bestandteile: Mannitol, Essigsäure 99 %, Polysorbitat 20, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. Inhaber der Zulassung: Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1106 MA Amsterdam, Niederlande. Vertrieb: Merck GmbH, 1147 Wien. Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Stand der Information: Februar 2022

Fachkurzinformation zu Insetar auf Seite 67

Nocutli 0,1 mg – Tabletten, Nocutli 0,2 mg – Tabletten. Zusammensetzung: Nocutli 0,1 mg Tabletten: 1 Tablette enthält 0,1 mg Desmopressinacetat entsprechend 0,089 mg Desmopressin. Nocutli 0,2 mg Tabletten: 1 Tablette enthält 0,2 mg Desmopressinacetat entsprechend 0,178 mg Desmopressin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Nocutli 0,1 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 60 mg Lactose-Monohydrat. Nocutli 0,2 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 120 mg Lactose-Monohydrat. Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat, Kartoffelstärke, Povidon, 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 symptomatischen Behandlung der Nykturie bei Erwachsenen, die mit nächtlicher Polyurie assoziiert ist, d.h. wenn die nächtliche Harnmenge die Blasenkapazität übersteigt. Nocutli wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 5 Jahren. Gegenanzeigen: - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. - Habituelle oder psychogene Polydipsie (mit einer Urinproduktion von mehr als 40 ml/kg/24 Std). - Bekannte Herzinsuffizienz oder Verdacht auf Herzinsuffizienz sowie andere Zustände, die eine Therapie mit Diuretika erforderlich machen. - Bereits bestehende Hyponatriämie. - Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH). - Behandlung mit Diuretika. - Mäßig starke bis schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min). - Willebrand-Jürgens-Syndrom (Subtyp IIB). - Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP). Pharmakotherapeutische Gruppe: Pharmakotherapeutische Gruppe: Vasopressin und Analoga. ATC-Code: H01BA02. Packungsgrößen: Nocutli 0,1 mg – Tabletten → 30 Stück, Nocutli 0,2 mg – Tabletten → 15 Stück und 60 Stück. Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig. Zulassungsinhaber: Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn, Telefon: 0043/5354/5300-0, Telefax: 0043/5354/5300-710, Stand der Information: Mai 2022. 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.

Fachkurzinformation zu Insetar auf Seite 72

Bezeichnung des Arzneimittels: Erlada 60 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 60 mg Apalutamid. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Hypromelloseacetatsuccinat, Magnesiumstearat, Mikrokristalline Cellulose, Mikrokristalline Cellulose, siliciumdioxid-beschichtet. Filmüberzug: Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Macrogol, Polyvinylalkohol (teilweise hydrolysiert), Talkum, Titandioxid (E171). Anwendungsgebiete: Erlada ist indiziert zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen und zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC) in Kombination mit Androgenprivationsstherapie (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, Vorganterstraße 206A, A-1020 Wien. Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. ATC-Code: L02B05 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