

OGU Aktuell

EUR 8,- Jahrgang 2/2023 ISSN 2791-5131 Österreichische Post AG, MZ 09Z038185 M, Retouren an PF 555, 1008 Wien, Universimed CMC GmbH, Markgraf-Rüdiger-Straße 6-8, 1150 Wien

1/2023

HAUPTTHEMA

**Rekonstruktive Urologie:
die Kunst der
Wiederherstellung**

ANEKDOTE ÜBER DAS LEBEN

**Warum Träume
der stärkste
Ansporn sind**

KONGRESSE

**CCC Update 2022
M. J. Marberger Annual
Meeting**



HAUPTTHEMA

Rekonstruktive Urologie



Abiral®

DAS ABIRATERON VON GENERICON

Referenzpräparat Zytiga®



[M]ein Lichtblick

GRÜNE BOX*

NEU seit 1. Jänner 2023



*IND: Diagnose und Erstverordnung durch entsprechende Fachabteilung bzw. Zentrum, mittels Tumorboard. Regelmäßige Kontrolle durch entsprechende Fachabteilung, Zentrum bzw. durch einen Facharzt/eine Fachärztin mit Erfahrung in der Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms. © Yakobchuk Olena - stock.adobe.com, 2023_03_Abiral®_I_ÖGU_01

GENERICON



Diversität

Lateinisch „diversitas“: Mannigfaltigkeit, Vielfalt, Vielfältigkeit, Verschiedenartigkeit

Vielfalt

Diversität erlangt in unserer heutigen Gesellschaft immer mehr Bedeutung. Aber auch in unserer Fachgesellschaft ist Diversität nicht nur wünschenswert, sondern eine notwendige Voraussetzung, um den Fortbestand unseres Faches zu wahren und es zu entwickeln. Umso erfreulicher war es, dass die Medizinische Universität Graz einen Kollegen mit einem urologisch rekonstruktiven Schwerpunkt zum Ordinarius berufen hat. Prof. Sascha Ahyai zeigt als Gasteditor dieser Ausgabe, wie vielfältig und spannend der rekonstruktive Zweig unseres Faches ist.

Mannigfaltigkeit

Die Mannigfaltigkeit der Urologie zeigen auch die anderen Artikel unserer Ausgabe.

Spannende Artikel aus vielen Teilbereichen des Faches, von Autor*innen verschiedener Kliniken, ergänzen das Heft in lesenswerter Weise.

Verschiedenartigkeit

Ein Kommentar, der mir besonders am Herzen liegt, kommt diesmal vom Incoming President. Prof. Shariat widmet sich hier den Motiven und dem Antrieb einer ärztlichen/urologischen Karriere. Ich sehe viele der angesprochenen Punkte sehr ähnlich, und denke, dass es an uns allen liegt, unsere Begeisterung für den Beruf vorzuleben und damit die Inspiration für die angesprochenen Träume zu säen. In der Redaktion sehen wir das als Inspiration, zukünftig der Verschiedenartigkeit der Wege in die Urologie eine eigene Rubrik zu widmen.

Das Thema Geld bekommt im Kommentar Prof. Shariats auch sehr viel Gewicht. Und auch wenn ich Prof. Shariat absolut zustimme, dass Geld als Motiv mittel- und langfristig nicht zum persönlichen Glück beiträgt, so denke ich mit Fokus auf die Entwicklungen der letzten Jahre, dass es eine wichtige Anstrengung der Zukunft ist, gemeinsam mit dem BVU „mehrsäulige“ Karrierewege und Modelle zu entwickeln, die den Träumen der Jungen entsprechen und gleichzeitig insbesondere die nachhaltige intra- und extramurale öffentliche Versorgung der urologischen Patienten sicherstellen. Aber auch innerhalb der ÖGU gilt das Sprichwort: „Geld hilft einem auf angenehme Weise, unglücklich zu sein.“ Denn so vielfältig das Fach, so verschieden ist die Gewichtung der Pharma und Industrie. Ist es für Fortbildungen in der Onko-Urologie ein Leichtes, adäquates Sponsoring für Veranstaltungen zu lukrieren, so wird es bei anderen Zweigen in der Urologie immer schwerer. Hier gilt es auch in Zukunft, Initiativen, die vor der Pandemie initiiert wurden, wie z. B. ein zentral verwalteter „Sponsorpool“ oder die Förderung von Diskurs-fördernden Meetings, wie dem Alpenländischen Urologenkongress, wieder aufzunehmen, um so die akademische Vielfalt und Unabhängigkeit unseres Faches weiter zu fördern und zu bewahren.

Aber das ist schon ein Ausblick auf die kommende Entwicklung von *ÖGU Aktuell*, in der wir die spannende Rubrik „Dialog – Diskurs – Debatte“ einführen werden.

Viel Spaß beim Lesen wünscht

Stephan Hruby

Co-Herausgeber *ÖGU Aktuell*



© Jacob Lund – stock.adobe.com

REKONSTRUKTIVE UROLOGIE

6 Rekonstruktive Urologie: die Kunst der Wiederherstellung
S. A. Ahyai, Graz



7 Penisdeviation, angeboren oder erworben – wann und wie operieren?
F. Wimpissinger, Mistelbach



10 Die chirurgische Therapie der postoperativen Inkontinenz des Mannes
G. Ameli, Korneuburg
S. A. Ahyai, Graz
W. A. Hübner, Korneuburg



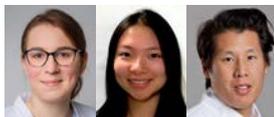
16 Die bulbäre Harnröhrenstriktur
C. Pozo, Wien
A. Henning, Wien
K. Mock, Wien



20 Ureterrekonstruktion – wann welche Technik?
M. Seles, Graz
S. A. Ahyai, Graz



24 Rezidivierende Anastomosenstriktur – was jetzt?
C. Siech, Frankfurt am Main
Q. C. Le, Frankfurt am Main
L. A. Kluth, Frankfurt am Main



Impressum

Herausgeber: Österreichische Gesellschaft für Urologie und Andrologie (ÖGU); Editor: Editor: Prim. Priv.-Doz. Dr. Stephan Hruby, Zell am See, E-Mail: stephan.hruby@tauernklinikum.at; Co-Editor: Priv.-Doz. Dr. Stephan Seklehner, FEBU, E-Mail: office@urologie-ordination.at. Medieninhaber: Universimed Cross Media Content GmbH, Markgraf-Rüdiger-Straße 6–8, 1150 Wien. office@universimed.com. Geschäftsführung: Dr. Bartosz Chłap, MBA. Tel.: +43 1876 79 56. Fax: DW 20. Chefredaktion: Christian Fexa. E-Mail: christian.fexa@universimed.com. Projektleitung: Barbara Vogler-Hemzal. E-Mail: barbara.vogler-hemzal@universimed.com. Grafik: Margit Schmid. Lektorat: DI Gerlinde Hinterhölzl, Dr. Patrizia Maurer, Mag. Sabine Wawerda. Druck: Print Alliance HAV Produktions GmbH, 2540 Bad Vöslau. Artikel mit grauer Hinterlegung sind im Sinne des Österreichischen Mediengesetzes § 26 als Werbung, Promotion oder entgeltliche Einschaltung zu verstehen. Gerichtsstand: Wien. Offenlegung nach § 25 MedienG: www.universimed.com/impressum.

Bezugsbedingungen Abonnement: Bestellung bei Universimed oder unter www.universimed.com. Jahresabo EUR 26,- Einzelheft EUR 8,- 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 nicht durchgehend eine gendergerechte Schreibweise verwendet. Es sind jedoch bei Personenbezeichnungen in der Regel alle Genderidentitäten gemeint.



AUS DER ÖGU

28 Die Seite des Präsidenten
S. Krause, Linz



© Alekandr Vasilyev – stock.adobe.com

UROLOGIE IN ÖSTERREICH

29 Anekdote über das Leben
Warum Träume der stärkste Ansporn sind
S. Shariat, Wien



31 Studie sucht Patient – Patient sucht Studie



© Christian HOUBEK

KONGRESSE

34 Hodenkrebs: aktuelle diagnostische und therapeutische Herausforderungen

M. R. Hassler-Di Fratta, Wien
H. Mostafaei, Wien
J. Krauter, Wien



38 Freund oder Feind? Kontroverse um Testosteronersatztherapie bei Prostatakarzinompatienten

40 Metastasiertes hormonsensitives und kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mHSPC, mCRPC) Update: systemische Therapie bei metastasiertem Prostatakarzinom

42 Individualisierte Therapie nach Krankheitsstadien beim Prostatakarzinom

44 Nierenzellkarzinom „Lessons learned“ von rezenten Studien

M. Schmidinger, Wien



47 Fortgeschrittenes Peniskarzinom Lymphknotenmanagement, Bildgebung, Staging – aktuelle Aspekte

J. Krauter, Wien
M. R. Hassler-Di Fratta, Wien



50 Technische Spezialisierung oder urologische Versorgungskoordination Quo vadis – ist die akademische Urologie in der Krise?

52 Urothelkarzinom Radikale Nephroureterektomie: operatives Outcome und onkologische Sicherheit

I. Berger, Wien



AUS DER INDUSTRIE

57 Evidenzbasiertes Diätmanagement Individuelle Therapie und Prophylaxe von Nierensteinen

58 Olaparib: Erster zugelassener PARP-Inhibitor für die Kombinationstherapie mit einer neuen hormonellen Substanz zeigt klinisch bedeutsame Vorteile

54. Alpenländisches Urologisches Symposium

Ein Diskurs

Do. 29.3., ab 18:00
bis Sa. 1.4.2023, 11:30
Zauchensee, Salzburg
Hotel First Peak Zauchensee
Zauchensee 17
5541 Zauchensee

Veranstalter: Prim. Univ.-Prof. Dr. Stephan Madersbacher

Themen: geriatrische Aspekte, Uroonkologie, BPH/LUTS, Endourologie, Robotics, Kinderurologie, Urologie quo vadis?

Teilnahme: Da die Vorträge im Hotel stattfinden und auf eine professionelle Kongressagentur weitgehend verzichtet wird, kann auf eine Kongressgebühr verzichtet werden. Übernachtungskosten sind von den Teilnehmern zu tragen.

Zimmerbuchungen: www.firstpeak-zauchensee.at

Anmeldung: stephan.madersbacher@gesundheitsverbund.at



Rekonstruktive Urologie: die Kunst der Wiederherstellung

Auch wenn Laser- und Roboterchirurgie inzwischen einen substanziellen Anteil an unserem urologischen Alltag haben, beginnen wir unsere chirurgische Laufbahn häufig mit dem Skalpell. Das Skalpell findet als „kleines Steinmesser“ eine seiner frühesten geschichtlichen Erwähnungen im „Codex Hammurapi“. Hammurapi, der sechste König der ersten babylonischen Dynastie, postulierte in seiner Rechtsordnung, die Vergütung eines Arztes solle davon abhängen, wie kunstgerecht er das Skalpell anwenden könne.

Dieser Bezug soll nicht die Debatte um ein Erfolgshonorar lostreten, sondern aufzeigen, dass bereits vor 3800 Jahren die Chirurgie als Kunsthandwerk verstanden wurde. Ein Teil der heutigen Chirurg*innen kennt und fürchtet das Verhältnis von Kunst und Chirurgie wahrscheinlich mehr im Zusammenhang mit der Begrifflichkeit des Kunstfehlers. Eventuell sieht sich auch die Mehrheit der chirurgisch tätigen Urolog*innen mehr als Handwerker*innen als als Künstler*innen. Ich glaube jedoch fest, dass wir Urolog*innen vergleichbar mit den plastischen Chirurg*innen einen eher künstlerischen Anspruch bei unserem Wirken haben dürfen. Diese besondere Prädestination beginnt bei unseren ersten und sehr sichtbaren (Ausbildungs-)Operationen am äußeren Genital (wie der Zirkumzision) und gipfelt in einer Harnableitung aus Darm.

Die rekonstruktive Urologie hat sehr viel mit dem urologisch-chirurgischen Kunsthandwerk zu tun. Nebst dem üblichen „Resezieren“ oder „Ektomieren“ bei onkologischen Operationen besteht die Herausforderung in der Regel darin, eine Struktur wiederherzustellen oder zu ersetzen, sodass sie dem ursprünglichen Zustand möglichst nahekommt. Ein Conduit, eine Neoblase oder gar ein Pouch fallen somit sicher in den Bereich der rekonstruktiven Urologie. Denn diese ist die (plastische) Wiederherstellungschirurgie des durch Krankheit, Unfall, Eingriffe oder Bestrahlung geschädigten Urogenitaltraktes.

Mit dem genannten Beispiel von der Zirkumzision bis zur Neoblase zeigt sich, dass jede Urologin und jeder Urologe rekonstruktiv tätig ist. Reden wir von der rekonstruktiven Urologie „im eigentlichen Sinn“, sind vordergründig „Wiederherstellungsoperationen“ seltenerer Krankheitsbilder gemeint.

Dementsprechend hat sich die Wahl der Beiträge des Hauptthemas ergeben: chirurgische Therapie der männlichen Belastungsinkontinenz und Penisdeviation, Harnröhren-, Harnleiter- und Anastomosenrekonstruktionen. Die Autor*innen dieser komplexen Themen sind junge Nachwuchstalente auf dem facettenreichen Gebiet der rekonstruktiven Urologie.

Die Ausbildung zum „rekonstruktiven Operateur“ umfasst idealerweise eine Schule mit unterschiedlichen operativen Techniken. Denn das Ausmaß des zu behandelnden Befundes (z. B. der Fibrose/Strikturen) zeigt sich häufig erst intraoperativ und setzt dann die Fähigkeit des problemorientierten, variablen Vorgehens voraus. So kann es zum Beispiel in der Harnröhrenchirurgie sehr schwierig werden, wenn der/die Operateur*in nur ein bis zwei Techniken beherrscht und intraoperativ eine komplexere oder längere Strikturen vorfindet als erwartet. Hier können für einen nachhaltigen Operationserfolg statt einer End-zu-End-Anastomose die Verwendung von Mundschleimhaut, eines Hautflaps oder einer Spalthaut und ein zweizeitiges Vorgehen notwendig werden.

Ich habe das Glück, gleich zwei Lehrmeister auf meinem Weg zum rekonstruktiven Urologen nennen zu dürfen, Frau Prof. Margit Fisch und Herrn Prof. Friedhelm Schreiter. Sie haben mir ihre Schule und wichtige Tipps und Tricks vermittelt.

Der chirurgische Wissenstransfer hilft uns, unserer hippokratischen Tradition „nihil nocere“ Rechnung zu tragen, sodass am Ende nicht nur der/die lernende Chirurg*in profitiert, sondern vor allem unsere geheilten Patient*innen! Früher haben wir die chirurgischen Koryphäen in den OP-Sälen besucht und beobachtet. Heute helfen uns vor allem Operationsvideos. Gerade das robotische Operieren mit vereinfachter gleichzeitiger Videodokumentation in hoher Auflösung eignet sich dafür besonders. Der „Robo“ eignet sich dabei auch erstklassig für bestimmte rekonstruktive Eingriffe, vorausgesetzt, er lässt sich trotz der Voroperationen entsprechend „docken“. Im Jahr 2022 waren an unserer Klinik ca. ein Viertel der robotischen Operationen rekonstruktive nicht onkologische roboterassistierte Eingriffe.

Neben den schriftlichen rekonstruktiven Beiträgen haben wir zusätzlich zwei Operationsvideos eingespielt: eine robotische Harnleiterneueinpflanzung und eine offene Harnröhrenrekonstruktion mit Verwendung von Mundschleimhaut.

Ich hoffe, dass wir durch diese Ausgabe den Blick auf die rekonstruktive Urologie lenken können. Nun wünsche ich Ihnen viel Spaß beim Lesen (und evtl. Schauen) ... es lebe das chirurgische Kunsthandwerk!

Univ.-Prof. Dr. Sascha A. Ahyai

Vorstand der Universitätsklinik für Urologie
Medizinische Universität Graz

■06



Penisdeviation, angeboren oder erworben – wann und wie operieren?

Als Penisdeviation wird in der Regel eine Verkrümmung des Penis im erigierten Zustand beschrieben. Hauptursachen sind angeborene Formen und die erworbene Deviation im Rahmen der Induratio penis plastica (IPP, engl. Peyronie's Disease, PD). Darüber hinaus können auch Tumoren, Traumata und Operationen zu Deformationen des Penis führen.

Epidemiologie

Die Inzidenz der kongenitalen Penisdeviation wird mit 1% bis 10% angegeben. Sie ist häufig, aber nicht immer mit einer Hypospadie vergesellschaftet und nach ventral gerichtet. Da sich Deviationen in der Regel erst im erigierten Zustand des Penis zeigen, ist die Diagnose oft verzögert. Zahlen zur Prävalenz der IPP sind stark von Modus, Definition und Population der zugrunde liegenden Studien abhängig und reichen von 0,5–20,3% der männlichen Bevölkerung. Aufgrund zunehmender Bekanntheit der Erkrankung, sowohl in der Bevölkerung als auch in Fachkreisen, ergeben neuere Untersuchungen tendenziell höhere Prävalenzraten.

Pathophysiologie

Eine Penisdeviation tritt dann auf, wenn sich die Corpora cavernosa bei Erregung aus anatomischen und/oder strukturellen Gründen nicht gleichmäßig und

symmetrisch erweitern können. Im Falle der angeborenen Deviation liegt in der Regel eine fehlerhafte Entwicklung der distalen ventralen Schichten im Bereich der Urethra und des Corpus spongiosum, der Buck'schen Faszie sowie der Tunica albuginea der Corpora cavernosa vor.

Ursache der Penisdeviation bei IPP ist die lokalisierte überschießende Narbenbildung (Plaque) der Tunica albuginea des Corpus cavernosum, welche sich dann durch den Verlust ihrer Elastizität bei Erektion nicht mehr ausdehnen kann und so die erigierten Schwellkörper deformiert. Je nach Ausprägung und Größe der Plaque kommt es dann auch zu einer Einschnürung in Form einer Sanduhr (sog. Sanduhr-Deformität). Der Grund, warum es bei betroffenen Männern zur Bildung einer solchen pathologischen Plaque kommt, ist noch unklar. Ursache einer primären entzündlichen Komponente ist offensichtlich eine übertriebene Reaktion auf Mikrotraumen mit Beteiligung zahlreicher bereits identifizierter Zytokine und Wachstumsfaktoren.

KEYPOINTS

- Die angeborene Penisdeviation ist selten. Sie wird in der Regel im Pubertätsalter symptomatisch und lässt sich meist durch Rafftechniken operativ korrigieren.
- Deviation und/oder Einschnürung der Schwellkörper durch Plaques der IPP müssen zum Zeitpunkt der Operation mindestens 6–12 Monate stabil sein.
- Die Wahl der OP-Technik richtet sich bei IPP nach dem Ausmaß der Erkrankung und reicht von Rafftechniken über Plaqueinzision mit Deckung (Graft) bis hin zum Penisimplantat.

Wann operieren?

Grundsätzlich stellt die Penisdeviation dann eine Operationsindikation dar, wenn sie durch ihre Ausprägung das sexuelle Leben des Betroffenen negativ beeinflusst. Neben der offensichtlichen anatomischen Komponente einer Verkrümmung können auch Schmerzen (Patient und Partner*in) und Erektionsstörungen negativen Einfluss auf ein erfülltes Sexualleben haben. Liegen keine weiter reichenderen Fehlbildungen wie eine Hypospadie vor, stellen sich Pati-

	Indikation	Vorteile	Nachteile
Raffung	<ul style="list-style-type: none"> • Deviation < 60° • Keine Einschnürung • Gute Erektionsfunktion • Ausreichende Penislänge 	<ul style="list-style-type: none"> • Geringes Trauma • Optimaler Erhalt der Erektionsfunktion 	<ul style="list-style-type: none"> • Verkürzung (1,0–3,0 cm) • Naht/Knoten evtl. palpabel
Inzision und Grafting	<ul style="list-style-type: none"> • Deviation > 60° • Deviation < 60° und Einschnürung • Leidensdruck durch Penisverkürzung • Gute Erektionsfunktion 	<ul style="list-style-type: none"> • Verkürzung gering • Korrektur von Einschnürung 	<ul style="list-style-type: none"> • Größeres OP-Trauma • Negativer Einfluss auf Erektionsfunktion möglich • Ggf. zusätzliches OP-Gebiet zur Graft-Entnahme
Penisimplantat	<ul style="list-style-type: none"> • Komplexe Formen • Rezidive • Erektile Dysfunktion 	<ul style="list-style-type: none"> • Länge und Form optimal • Erektionsfunktion wiederhergestellt 	<ul style="list-style-type: none"> • OP-Trauma • Komplikationsrate • Kosten

Tab. 1: Penisdeviation – Operationstechniken

enten mit angeborener Penisdeviation meist um das Pubertätsalter herum vor. Aufgrund der hier meist vorliegenden ventralen Deviation kann diese schon bei geringerer Ausprägung die sexuelle Aktivität einschränken. Darüber hinaus ist der junge Patient ohne feste Partnerschaft zusätzlich einem psychosozialen Leidensdruck ausgesetzt.

Für die Operationsplanung ist die exakte Einschätzung der Deviation entscheidend. Primär sollte ein Foto des erigierten Penis in zumindest zwei Achsen vorliegen. Noch besser ist die ambulante Einschätzung durch künstliche Erektion (SKAT). Die Plaque bei IPP wird in ihrer Ausprägung klinisch am detumeszenten Penis palpirt. Im Small-Parts-Ultraschall sind verkalkte Areale darstellbar, bei unklarer Durchblutung kann diese dann mittels Doppler-US bei Erektion definiert werden. Die Penisdeviation bei IPP muss zum Zeitpunkt der Operation mindestens 6 Monate – besser 12 Monate – stabil sein, um ein Fortschreiten der Erkrankung postoperativ zu verhindern.

Wie operieren?

Das Spektrum der zur sog. Penisbegräbigung beschriebenen OP-Techniken ist sehr breit, kann jedoch in drei Grundtechniken zusammengefasst werden:

1. Verkürzung der der Verkrümmung abgewandten (konvexen) Seite der Schwellkörper
2. Verlängerung der plaquetragenden (konkaven) Seite der Deviation
3. Einsatz eines Penisimplantats

Indikation sowie Vor- und Nachteile der Techniken sind in Tabelle 1 dargestellt.

Verkürzen (Raffen) der konvexen Seite der Schwellkörper

Ideal sind diese Techniken bei kongenitalen Deviationen und Patienten mit IPP und geringer Deviation ohne zusätzliche Deformierung der Schwellkörper. Die Angabe von 60° als eine Art Cut-off-Maß für die Wahl der OP-Technik wird zwar allgemein angegeben, ist jedoch wissenschaftlich nicht fundiert.

Techniken:

- Inzision und Raffung (Yachia)
- Exzision und Raffung (Nesbit)
- Alleinige Raffung/Plikatur (Schröder-Essed, Gholami)

Die alleinige Raffung bedeutet gegenüber Exzision und Inzision der Tunica albuginea ein geringeres Trauma des Schwellkörpergewebes und damit eine geringere Beeinträchtigung der Erektionsfunktion. Geometrisch führt die reine Plikatur beim Ausgleich einer höhergradigen Deviation zum Einstülpen eines beträchtlichen Gewebeanteils mit einer theoretischen Einschränkung der Durchblutung des distalen Schwellkörperanteils. Um dies zu verhindern, beschrieb Schwarzer die Inzision mit Verschluss im Sinne eines U-Flaps.

Verlängern der konkaven Seite der Schwellkörper (Inzision und Grafting)

Eine Verlängerung der konkaven Seite ist dann indiziert, wenn der Grad der Deviation >60° beträgt bzw. wenn bei geringerer Deviation auch eine Einschnürung der erigierten Schwellkörper vorliegt. Außerdem kann so der Verlust an Penislänge minimiert werden, weshalb sich Patienten mit Angst vor einer weiteren Verkürzung auch bei geringerer Deviation für diese Technik entscheiden. In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass eine IPP an sich in der Regel zu einer Verkürzung der Schwellkörper führt, was in der präoperativen Aufklärung in Bezug auf die Erwartungen an das postoperative Ergebnis beachtet werden muss.

Nachdem die Exzision der Plaque bei Patienten mit IPP zu einem höheren Trauma des darunter liegenden gesunden Schwellkörpergewebes führt, haben sich die Inzision, welche entsprechend geometrisch ausgeführt wird, und anschließende Deckung als optimale Technik etabliert. Zur Deckung des durch Inzision erreichten Längendefekts der Tunica albuginea werden zahlreiche Gewebe und Materialien eingesetzt, welche sich im Grunde in vier Kategorien einteilen lassen:

- Autologe Grafts – körpereigen: Vene, Dermis, Faszien, Tunica vaginalis, Mundschleimhaut
- Allografts – human, Kadavergewinnung: Fascia lata, Dura mater, Pericard
- Xenografts – tierisch: Pericard, Dünndarm-Submukosa, Dermis, TachoSil®
- Synthetische Grafts: Dacron®, Gore-Tex®

Alle verwendeten Grafts haben ihre Vor- und Nachteile, die publizierten Ergebnisse sind in der Regel vergleichbar und keine Studie hat bisher den direkten Vergleich unterschiedlicher Grafts untersucht.

Plaqueinzision und Grafting: Tipps und Tricks

Die folgenden Operationsschritte einer Plaqueinzision mit autologem Venengraft (Vena saphena magna) enthalten die wichtigsten Tipps und Tricks, die es in der Chirurgie der IPP zu beachten gilt:

Hautschnitt (Abb. 1)

Üblicherweise erfolgt ein Zirkumzisionsschnitt, bei einfachen Korrekturen können Penisschafthaut und Buck'sche Faszie auch longitudinal inzidiert werden. Eine Zirkumzision selbst ist bei nicht beschnittenen Patienten nicht notwendig. Wird das Präputium erhalten, besteht lediglich ein geringes Risiko für ein anhaltendes Ödem des inneren Vorhautblattes.

Degloving

Im nächsten Schritt werden Penisschafthaut und Subkutangewebe (mit Nerven und Gefäßen!) von der Buck'schen Faszie abpräpariert (sog. „degloving“). Bei ausgeprägten Fällen der IPP stößt man hier bereits auf erste bindegewebige Verwachsungen.

Buck'sche Faszie und Gefäßnervenbündel (Abb. 2)

Um eine Rekonstruktion der betroffenen Tunica albuginea der Corpora cavernosa zu ermöglichen, muss nun die Buck'sche Faszie beidseits lateral inzidiert werden. Danach wird die Faszie mit den in ihr verlaufenden Nerven und Gefäßen – dem Gefäßnervenbündel (GNB) – von beiden Seiten nach dorsal abpräpariert, bis sie komplett angehoben werden kann. Im Bereich der Plaque findet man immer starke Verwachsungen, die nur scharf gelöst werden können. Das GNB sollte maximal atraumatisch gefasst werden, z.B. durch Verwendung eines sterilen Zwirnhandschuhs anstatt Pinzetten. Bei den selteneren rein ventralen Deviationen kann auf diese Präparation zumindest teilweise verzichtet werden. Alternativ können Buck'sche Faszie und GNB auch dorsal median inzidiert und von hier aus nach lateral/ventral abpräpariert werden. Die Nerven des GNB sind vorwiegend somatische Nerven – Äste des Nervus pudendus. Die für die Erektionsfunktion verantwortlichen parasympathischen Nerven des Plexus pelvici verlaufen ihrerseits als GNB rechts und links entlang der Prostatakapsel zur Urethra und gelangen auf diesem Weg in die Schwellkörper. Die nach Penisoperationen

praktisch immer beobachtete (und teilweise reversible) Hyposensibilität liegt auch im initialen Zirkumzisionsschnitt begründet.

Plaqueinzision (Abb. 3)

Nach Freiliegen der Corpora cavernosa kann nun mittels künstlicher Erektion über NaCl-Injektion in einen der beiden Schwellkörper das eigentliche Ausmaß der Deviation und ggf. Einschnürung festgestellt und markiert werden (steriler Hautmarkierungsstift). Ein Tourniquet am Penischaft ist nicht notwendig, sowohl für die Erektion als auch zum Operieren selbst reicht jeweils digitale Kompression. Interessant ist, dass das intraoperative Ergebnis nicht selten vom präoperativen klinischen Bild in geringem Umfang abweicht. Der Grund dafür sind:

1. der Wegfall der deckenden Schichten, welche eine Einschnürung erst evident werden lassen, und
2. mögliche bindegewebige Verwachsungen vor allem im Bereich der Buck'schen Faszie, welche den Grad der Deviation erhöhen können.

Die Inzision der Plaque erfolgt mit dem Skalpell – der Einsatz monopolarer Instrumente ist in der Penischirurgie verboten. Der Schnitt wird meist H-förmig geführt – so lässt sich im Vergleich zur einfachen Querinzision mehr Länge gewinnen. Direkt am Rand der Inzision kann das Schwellkörpergewebe minimal (max. 1–2 mm) von der Plaque tragenden Tunica albuginea mobilisiert werden, die 4 aus der H-Inzision resultierenden Ecken können geringfügig reseziert werden.

Grafting (Abb. 4 u. 5)

Anatomisch passend wird der Defekt nun mit dem ausgewählten Graft gedeckt. Im Falle des autologen Venengrafts wird dieses fortlaufend mit PDS® oder Biosyn® 4–0 oder 5–0 eingenäht. Danach erfolgt eine neuerliche künstliche Erektion zur Kontrolle der Korrektur.

Wundverschluss (Abb. 6)

Erster Schritt des Wundverschlusses ist eine sorgfältige Naht der Inzisionen der

Buck'schen Faszie. Eine derartige Rekonstruktion der Faszie ist aus folgenden Gründen wichtig:

1. vermindertes Hämatomrisiko,
2. verhindert Auswölbung des Grafts,
3. Rekonstruktion der für Erektion und GV richtigen Verschiebeschichten des Penischafts.

Außerdem erleichtert der anatomisch korrekte Verschluss der Schichten Rezidiveingriffe. Die Hautinzision wird resorbierbar in Einzelknopftechnik verschlossen. Dabei bewährt sich ein vorsichtiges Mitfassen des Subkutangewebes der Penischaftshaut, um durch Retraktion eine Verjüngung des Durchmessers nach distal zu vermeiden und Blut- und Nervenversorgung zu optimieren.

Als Wundverband hat sich selbstklebende OP-Folie für 4 Tage bewährt. Die Harnblase sollte am OP-Ende mittels Einmalkatheter entleert werden.

Der richtigen Indikation angepasst führen alle beschriebenen OP-Techniken zur Korrektur einer Penisdeviation zu sehr zufriedenstellenden Ergebnissen von deutlich über 80%. Diese hohe Patientenzufriedenheit wird jedoch maßgeblich von der Aufklärung über alle Aspekte der verschiedenen Techniken und der Erfahrung des Operateurs beeinflusst. Falsche Erwartungen an postoperative Erektionsfunktion, Penislänge oder Sensibilität müssen präoperativ ausgeräumt werden. Um Probleme durch postoperative Narbenbildung oder sogar ein Rezidiv zu vermeiden, hat sich der Einsatz von Streckübungen oder sogar Streckapparaten über mehrere Monate etabliert, der sich vor allem auf die postoperative Penislänge positiv auswirkt.

Besteht zusätzlich zur Penisdeviation eine erektile Dysfunktion, ist die operative Versorgung mit einem Penisimplantat und ggf. Korrektur der Tunica albuginea des Corpus cavernosum indiziert und liefert dann sehr gute Ergebnisse. Dies gilt auch für Rezidive, wenn eine weitere Rekonstruktion nicht sinnvoll erscheint. ■

Autor:

Prim. Priv.-Doz. Dr. **Florian Wimpissinger**, MBA
Vorstand – Urologische Abteilung
LK Mistelbach-Gänserndorf
E-Mail: florian.wimpissinger@mistelbach.lknoe.at

■06

Literatur:

beim Verfasser

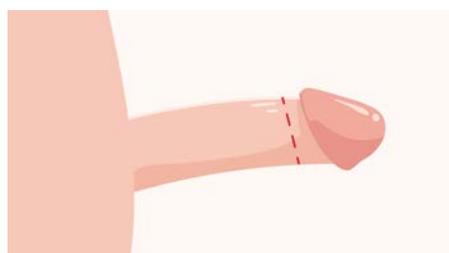


Abb. 1: Hautschnitt

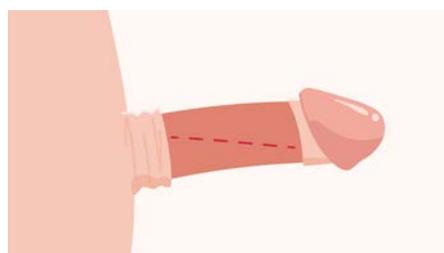


Abb. 2: Inzision der Buck'schen Faszie nach „degloving“



Abb. 3: Künstliche Erektion und Markierung der geplanten Plaqueinzision



Abb. 4: Defekt der Plaqueinzision und Venenpatch



Abb. 5: Eingenähter „Graft“



Abb. 6: Verschluss der Buck'schen Faszie



Die chirurgische Therapie der postoperativen Inkontinenz des Mannes

Die postoperative Harninkontinenz wird von vielen Patienten bereits vor einem Eingriff gefürchtet, da diese die Lebensqualität stark beeinträchtigen kann. Falls diese auftritt, sind der erste Schritt konservative Maßnahmen. Wird so keine zufriedenstellende Besserung erreicht, steht eine Reihe von Verfahren zur Verfügung, die im Folgenden besprochen werden.

Die Belastungsinkontinenz (BI) des Mannes ist in den meisten Fällen iatrogen bedingt und tritt am häufigsten nach Eingriffen an der Prostata auf. Dabei stellt die Postprostatektomie-Inkontinenz (PPI) mit einer Prävalenz zwischen 5% und 57% die häufigste Form dar.¹ Weniger häufig tritt die BI nach Unfällen wie z. B. Beckenfraktur mit Nervenverletzungen oder nach operativer Therapie einer gutartigen Prostatavergrößerung (TUR-P, Laser etc.) auf.

Eine Besserung der postoperativen Inkontinenz kann in den ersten 12 Monaten nach der Operation durch konservative Maßnahmen erreicht werden. Bei ausbleibendem Erfolg der nichtinvasiven Therapie, kann in schweren Fällen den Betroffenen bereits nach 6 Monaten die operative Therapie angeboten werden.²

Das Verständnis für die Pathophysiologie der männlichen Inkontinenz und die beteiligten Mechanismen ist für die Auswahl der operativen Therapie von großer Bedeutung. Anhand von histologischen Serienschnitten wird zwischen einem inneren Blasenhalssphinkter und einem äußeren urethralen Sphinkter unterschieden.³ Der für die Erhaltung der Kontinenz wichtigste Muskel ist dabei der äußere Harnröhrensphinkter (Raptus sphincter urethrae), dieser umfasst einen glatten und einen quer gestreiften Muskel. Dabei ist der glatte Musculus sphincter urethrae glaber für die Ruhekontinenz und der quer gestreifte Musculus urethrae transversostriatus mit seiner Kontraktionskraft für den Harnröhrenverschluss und somit die Belastungskontinenz zuständig.⁴

Im Falle der PPI liegt oft eine intraoperative Schädigung der autonomen Innervation des glattmuskulären Sphinkters und

nicht eine direkte Schädigung der Muskulatur vor. Eine gleichzeitige Verletzung des N. pudendus und Beeinträchtigung der Innervation der quer gestreiften Muskulatur im Rahmen der radikalen Prostatektomie (RP) sind sehr selten. Dieser Ansatz entspricht dem typischen klinischen Bild der Patienten mit einer Zunahme der Inkontinenz am Nachmittag, da der quer gestreifte Sphinkter mit der Zeit ermüdet. PPI ist jedoch ein multifaktorielles Krankheitsbild und Umstände wie der maximale Ruheverschlussdruck oder die funktionelle Harnröhrenlänge und auch das Alter des Patienten spielen ebenfalls eine Rolle. Im Gegensatz zu PPI liegt bei einer Inkontinenz nach TURP oder Laserbehandlungen zumeist ein direkter Sphinkterschaden vor.

Methoden zur operativen Behandlung

Zur operativen Therapie der männlichen Belastungsinkontinenz steht eine Reihe von Verfahren zur Verfügung, die sich in Komplexität, Kosten und Langzeiterfahrungen unterscheiden. Aufgrund dieser Vielfalt können in einigen Fällen für einzelne Patienten sogar mehrere Therapieoptionen angeboten werden.

Bei der Auswahl des geeigneten Verfahrens spielt nicht allein der Grad der Inkontinenz, sondern auch die verbliebene Sphinkterdynamik und seine Funktion eine wesentliche Rolle. Der entscheidendste Faktor bei der Indikationsstellung und Auswahl des Verfahrens ist jedoch die Gesamtsituation des Patienten. So kann manchmal in Fällen, bei denen aufgrund der Sphinkterfunktion ein artifizieller Sphinkter indiziert wäre, das Implantat wegen manueller

KEYPOINTS

- Die Ursache der Belastungsinkontinenz des Mannes ist v.a. iatrogen und am häufigsten nach der radikalen Prostatektomie.
- Patienten mit postoperativer Inkontinenz sollten zunächst konservative Maßnahmen angeboten werden.
- Zur Behandlung der postoperativen Inkontinenz gibt es chirurgische Konzepte wie künstliche Schließmuskel, Schlingensysteme, Bulking Agents und Ballonsysteme.
- Die Auswahl sollte in erster Linie anhand von Limitationen bzw. Kontraindikationen der verschiedenen Verfahren erfolgen.
- Bei Indikationsstellung und Auswahl des Verfahrens sollte immer die Gesamtsituation des Patienten im Vordergrund stehen.
- Die gezielte Diagnostik und Abklärung der Inkontinenzursache sind die Schlüssel für die Therapieauswahl.

oder kognitiver Einschränkungen nicht implantiert werden. In diesem Fall können z. B. durch ein Schlingensystem als Alternative eine Besserung der Inkontinenz und eine Minderung des Leidensdrucks erreicht werden. Nachfolgend und im Video (siehe Abb. 1) werden die heute kommerziell erhältlichen Implantate und die gängigen Implantationstechniken beschrieben. Die Beschreibung der Methoden basiert auf relevanten und aktuellen Publikationen sowie natürlich auf „experts' opinions“. Bulking Agents haben sich trotz der minimal invasiven Methode nicht durchsetzen können und werden hier nicht besprochen.

Künstliche Harnröhrensphinkter (hydraulische Sphinktersysteme)

Aufgrund der langen Erfolgsgeschichte spielen hydraulische Sphinktersysteme („artificial urinary sphincter“; AUS) eine zentrale Rolle in der Therapie der männlichen Belastungsinkontinenz.⁵ Seit der Markteinführung des ersten modernen Sphinkters durch Scott et al. sind mehrere Modifikationen und unterschiedliche Modelle auf dem Markt gekommen.⁶⁻⁸

Alle Modelle haben eine urethrale Manschette für den zirkumferenziellen Verschluss der Harnröhre sowie eine Pumpe, welche im Skrotum platziert wird. Eine weitere Komponente ist das Reservoir für die hydraulische Funktion, entweder als druckregulierender Ballon oder als zusätzliches Kompartiment in der Pumpe.⁹ Die Funktion dieser Systeme entspricht den Prinzipien der Hydraulik. Das Betätigen der Pumpe führt dazu, dass Flüssigkeit aus der Manschette entweicht. Als Folge entfällt der Druck auf die Urethra und die Harnwege werden freigegeben. Das Wiederfüllen der Manschette erfolgt durch den Widerstandsregler bzw. ein Rückschlagventil automatisch (Abb. 2).

Die Indikation für die Implantation eines AUS-Systems stellt sich bei Patienten mit moderater und schwerer Inkontinenz, weiters eignet sich AUS bei einer Sphinkterinsuffizienz, nach Radiotherapie, bei Neoblasen oder auch als Second-Line-Therapie bei Versagen anderer Methoden. Im Rahmen der präoperativen Diagnostik sollte besonderes Augenmerk auf die manuellen und kognitiven Fähigkeiten des Patienten gelegt werden. Das biologische

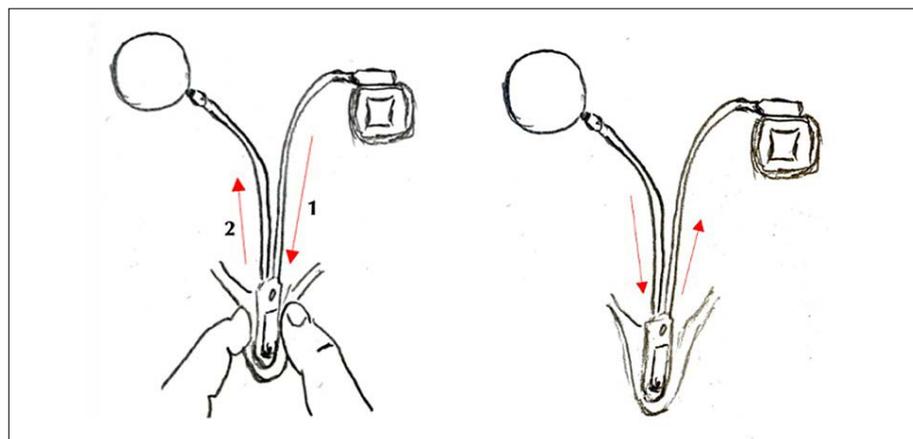


Abb. 2: Funktionsweise eines automatischen Sphinkters mit Druckballon als Reservoir:

a) Durch Druck auf die Pumpe wird die Flüssigkeit aus der Manschette in die Pumpe transferiert und dadurch entleert. b) Automatisches Wiederauffüllen der Manschette

CHIRURGISCHE THERAPIE DER POST-PROSTATEKTOMIE-INKONTINENZ



Dr. med. univ. Ghazal Ameli

Abb. 1: Video zur chirurgischen Therapie der postoperativen Inkontinenz (Dr. G. Ameli):

www.universimed.com/at/article/urologie-andrologie/chirurgie-der-postoperativen-inkontinenz-272914

Alter allein ist aber keine Kontraindikation für die Implantation eines hydraulischen Sphinkters.

AMS 800™ (American Medical System, USA)

Das heutige AMS 800™ System ist seit 1982 auf dem Markt und wird mit weit über 100 000 Implantationen in den meisten Studien als Referenzverfahren herangezogen. Das System ist mit Manschetten in unterschiedlichen Längen und Druckballons in verschiedenen Druckbereichen erhältlich.

Der operative Zugangsweg ist perineal für die Platzierung der Manschette, mit zusätzlich einem suprapubischen Wechselschnitt zur Platzierung des Ballons und der Pumpe. Der penoskrotale Zugang wird von einigen Operateuren aufgrund der „Single incision“-Technik und der damit verbunde-

nen Zeitersparnis angewandt. Auch wenn die Autoren sich bei den Infektions- und Revisionszahlen der verschiedenen Zugänge nicht einig sind, gab es in allen Studien keine Unterschiede bzgl. der Kontinenzergebnisse.^{10,11}

In der Ära der minimal invasiven Techniken wird das System auch in einigen Zentren robotisch assistiert implantiert. Diese Methode wird vorwiegend bei der Platzierung der Manschette im Blasenhalzbereich und vor allem bei Frauen angewandt.¹²

Die Revisionsrate aufgrund mechanischer Probleme liegt zwischen 2 und 13%, andere Komplikationen wie Arrosion, Infektion oder Harnröhrenatrophie führen in bis zu 30% zu einer Revision.^{13,14} Bei Patienten nach einer Strahlentherapie sind die Erfolgsraten niedriger bei höheren Komplikationsraten.^{15,16}

Bezüglich der Lebensqualität finden sich in der Literatur hohe Zufriedenheitsraten bis über 90%.^{17,18} Zusätzlich scheinen Revisionen bzw. Folgeeingriffe keinen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität bzw. Zufriedenheitsrate der Patienten zu haben, vorausgesetzt die Funktion des Sphinktersystems ist nicht beeinträchtigt.^{19,20}

Beim Versagen einzelner Teile gibt es Korrekturmöglichkeiten: Manschettentausch, Reservoir mit höherem Druck oder die Implantation einer zweiten Manschette. Die Implantation eines Doppel-Cuff-Systems wird jedoch nicht standardmäßig in der Primäroperation empfohlen, da dies mit einem höheren Risiko für Komplikationen ohne signifikante Verbesserung der Erfolgsrate verbunden ist.²¹

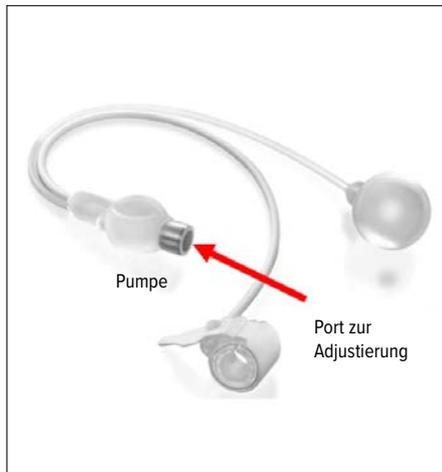


Abb. 3: Victo-System mit Port zur Adjustierung

Diese Techniken sollten bei komplexen Fällen und in erfahrenen Zentren angewandt werden.

Victo-System (Promedon, Argentinien)

In den letzten Jahren ist ein adjustierbarer AUS mit weiteren Modifikationen auf den Markt gekommen. Dazu gibt es allerdings derzeit nur retrospektive Studien ohne entsprechende Langzeitergebnisse.²² Die aktuell präsentierten Ergebnisse versprechen jedoch gute Kontinenzergebnisse mit hoher Patientenzufriedenheit nach einem FU von ≥ 12 Monaten.²³ Es handelt sich um ein vorkonnetiertes Implantat (mit unterschiedlichen Manschettengrößen verfügbar) mit der Möglichkeit der postoperativen Adjustierung (Abb. 3). Die Adjustierung ist minimal invasiv und kann jederzeit ohne Anästhesie durchgeführt werden. Für die Adjustierung wird der Port mit einer Nadel punktiert und das System mit Flüssigkeit (Aqua dest.) gefüllt.

Zephyr 375 (Zephyr Surgical Implants, Schweiz)

Zephyr 375 ist die neueste verbesserte Version des Zephyr-Systems. Die Prothese enthält eine Manschette sowie eine Pumpe mit druckregulierendem Tank, der gleichzeitig als Reservoir fungiert. Das System wird vorkonnetiert geliefert und hat eine adjustierbare Manschette, die um die Harnröhre gelegt wird. Die Adjustierung erfolgt über den in der Pumpe integrierten Tank (Abb. 4). Die Implantation erfolgt mittels perinealen Zugangs, ohne dass eine abdominelle Inzision für das Reservoir gebraucht wird.

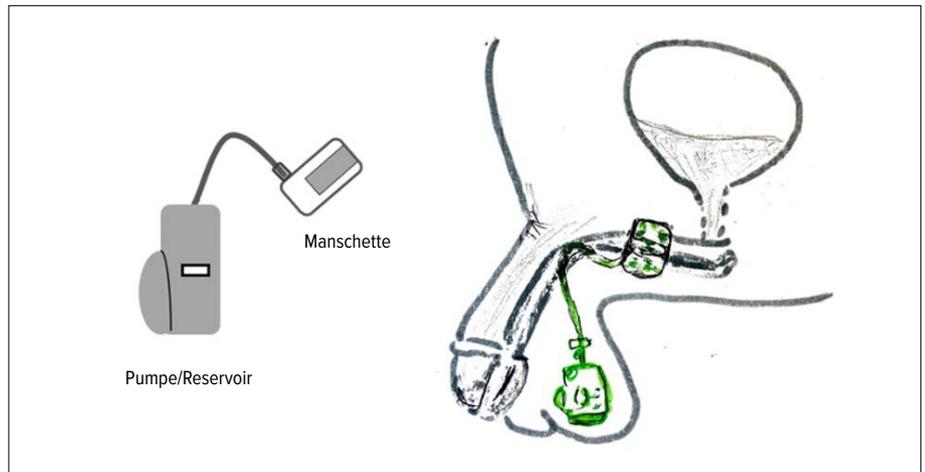


Abb. 4: ZSI 375, schematische Darstellung

Die Arbeitsgruppe von Ostrowski et al. hat in einer multizentrischen retrospektiven Studie eine Erfolgsrate von 78 % und eine Revisionsrate von 22 % beschrieben.²⁴ In einer anderen multizentrischen Studie wird die Kontinenzrate (0-1 Vorlagen in 24 Stunden) mit 16 % bei höheren Komplikationsraten angegeben.²⁵

Der Einsatz neuer Technologien wie die Entwicklung von elektromechanischen Systemen soll eine individuellere Behandlung und eine leichtere Handhabung ermöglichen. Auch wenn diese Systeme noch nicht erhältlich sind, sind die In-vitro- und In-vivo-Tests vielversprechend.^{26,27}

Fazit AUS-Systeme

Sie haben eine zentrale Bedeutung als Goldstandard der PPI-Therapie. Hohe Erfolgs- und Zufriedenheitsraten der Systeme stehen Revisionsraten von bis zu 38 % gegenüber.^{19,28} Limitierend wirken manuelle und/oder geistige Einschränkungen, zusätzlich stellt oft die Betätigung der Pumpe für viele Patienten eine persönliche Hürde dar, die jedoch mit ausreichender Aufklärung und Einschulung meistens überwunden werden kann.



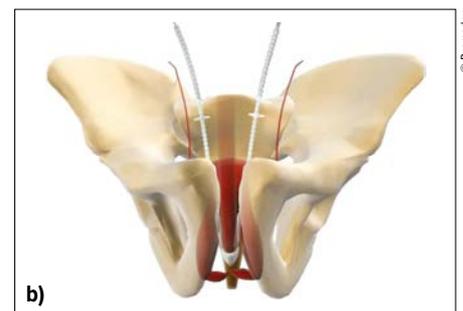
Abb. 5: a) Argus-Schlinge b) Beckendarstellung mit Silikonpolstern und mit beiden Silikonscheiben

Suburethrale und retrourethrale Schlingen

Schlingen für Männer beruhen auf dem Prinzip der Kompression bzw. Reposition der Harnröhre. Es wird zwischen den fixierten und den adjustierbaren Schlingensystemen unterschieden, dabei werden sowohl retropubische als auch transobturatorische Systeme verwendet.²⁹ In den letzten Jahren wurden verschiedene moderne Schlingensysteme entwickelt.³⁰ Im Gegensatz zu den AUS müssen die Schlingen nach der Implantation nicht aktiviert werden und wirken bei richtiger Indikation und Positionierung sofort postoperativ.

AdVance™-Schlinge (Boston Scientific, USA)

AdVance ist die am häufigsten verwendete retrourethrale transobturatorische Schlinge. Sie besteht aus einem Netz aus Polypropylen und wird über einen perinealen Zugang implantiert. Das Netz wird im Bereich der membranösen Harnröhre positioniert und mithilfe von Trokaren durch eine „Outside-In“-Technik fixiert.



Das Nachfolgemodell XP™ ist seit 2010 erhältlich und bietet durch kleine Ankerhäkchen eine bessere Fixierung und eine verbesserte Form der Trokare.³¹ AdVance XP™ zeigte in einer prospektiven Studie mit einem FU von 48 Monaten eine hohe Kontinenzrate von 72 % mit einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität.³² In einer rezenten Evaluierung der Langzeitergebnisse von AdVance und AdVance XP lag die Kontinenzrate (0–1 Vorlage in 24 Std.) nach einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren bei 66 %, hier waren sowohl Patienten mit Voroperationen als auch Patienten nach Radiotherapie eingeschlossen.³³

Voraussetzung für den Behandlungserfolg ist wie bei jedem der hier erwähnten Systeme eine adäquate Selektion der Patienten durch entsprechende präoperative Diagnostik. Im Rahmen der Voruntersuchungen sollten ein zystoskopischer „Elevationstest“ zum Nachweis einer ausreichenden mobilen hinteren Harnröhre sowie ein „Repositionierungstest“ zur Begutachtung der Residualfunktion des Sphinkters durchgeführt werden.³⁴ Mögliche Komplikationen sind Retention bei Überkorrektur, Infektionen, seltener sind persistierende Schmerzen. Die Erfolgsaussichten sind bei Patienten nach einer Radiotherapie oder Patienten mit einer starken Belastungsincontinenz eingeschränkt.^{35,36}

Seltener verwendete fixierte Schlingen sind die I-Stop TOMS™ und die Virtue™. Beide Schlingen zeigten jedoch sowohl bei den Kontinenzraten als auch bei den Langzeitkomplikationen schlechtere Ergebnisse im Vergleich zur AdVance-Schlinge.^{37,38}

Argus™ (Promedon, Argentinien)

Das Argus-System besteht aus einem Silikonpolster, zwei daran fixierten Silikonbändern und Silikonscheiben (Abb. 5). Mittels perinealen Zugangs wird das Polster unter der bulbären Urethra platziert und über die Bänder an den Silikonscheiben („Washer“) befestigt.

Argus classic™ (retropubisch) und Argus T™ (transobturatorisch) unterscheiden sich durch die Implantationstechnik und die Position der Washers. Entscheidend für das Ergebnis ist die richtige intraoperative Einstellung der Schlinge. Eine Überkorrektur bzw. starke Druckerhöhung können zu einer Retention bzw. Restharnbildung führen.

Die initialen Ergebnisse mit über 70 % Erfolgsrate konnten in weiteren Studien mit längerem FU bestätigt werden. Es handelt sich zwar meist um retrospektive Analysen, jedoch liegen Erfahrungen mit über 10 Jahren FU vor, welche den Erfolg dieses Systems bestätigen.^{39–41} Die Notwendigkeit einer Adjustierung liegt bei bis zu 40 %, diese ist jedoch minimal invasiv und kann in Lokalanästhesie durchgeführt werden.⁴²

ATOMS™ (A.M.I., Österreich)

Die ATOMS™-Schlinge besteht aus einem mit Kochsalzlösung gefülltem Silikonkissen, polypropylen Netzarman und einem Port. Die Befestigung mittels Netzarman erfolgt um die Rami inferiores des Os pubis. Der Port wird skrotal (früher inguinal) platziert. Die Adjustierung kann postoperativ jederzeit erfolgen (Abb. 6). In einer multizentrischen Studie mit einem medianen FU von 31 Monaten zeigte die Schlinge eine Kontinenzrate von über 60 % bei einer Explantationsrate von 20%.⁴³ In weiteren Studien mit kleineren Kohorten werden ebenfalls gute Ergebnisse und eine hohe Patientenzufriedenheit beschrieben.^{44,45}

Remeex™ (Remeex Neomedic, Spanien)

Bei diesem Schlingensystem kommt das Polypropylenetz suburethral zu liegen und wird über zwei Prolenefäden (retropubisch) mit dem sog. „Varitensor“ verbunden. Der Varitensor wird suprapubisch platziert, der Zug am Netz kann durch einen Drehmechanismus adjustiert werden. Die erste Adjustierung erfolgt am ersten postoperativen Tag. Weitere Adjustierungen können bei Bedarf unter Lokalanästhesie durchgeführt werden.⁴⁰

Die Kontinenzergebnisse sind zwar bei diesem System mit denen anderer Schlin-

gen vergleichbar, jedoch werden im Vergleich mehr Komplikationen und Explantationen verzeichnet.⁴⁶ Insbesondere werden starke postoperative Schmerzen berichtet, die jedoch zumeist nicht persistierend und konservativ zu beherrschen sind.

Fazit Schlingen

Im Gegensatz zu den AUS müssen die Schlingen nach der Implantation nicht aktiviert werden und wirken sofort postoperativ. Weitere Vorteile sind die Einsatzmöglichkeiten bei fehlenden manuellen Fähigkeiten (z. B. nach Insult) und die geringeren Kosten gegenüber AUS. Auch wenn laut Literatur die besten Ergebnisse bei Patienten mit milder und moderater Inkontinenz ohne vorangegangene Bestrahlung oder Inkontinenzoperationen zu erzielen sind, können Schlingensysteme – v. a. adjustierbare – bei Inkontinenz aller Schweregrade eingesetzt werden. Der Einsatz der Schlingen bei Patienten mit einer Detrusorschwäche wird kontrovers diskutiert.⁴⁷

Adjustierbare Silikonballons

Die periurethralen adjustierbaren Ballons (ProACT™) sind eine weniger invasive Technik für die Behandlung der Patienten mit einer milden Belastungsincontinenz. Über einen perinealen Zugang werden zwei adjustierbare Ballons am Blasenhalss platziert. Diese bewirken eine Kompression der bulbären Harnröhre, die entsprechenden Adjustierungspore werden ins Skrotum verlagert und ermöglichen so jederzeit eine einfache Volumenadjustierung der Ballons (Abb. 7). Die Erfolgsrate des Verfahrens variiert je nach Studie und Patientenkollektiv und liegt bei bis zu 68 % mit einer Explantationsra-

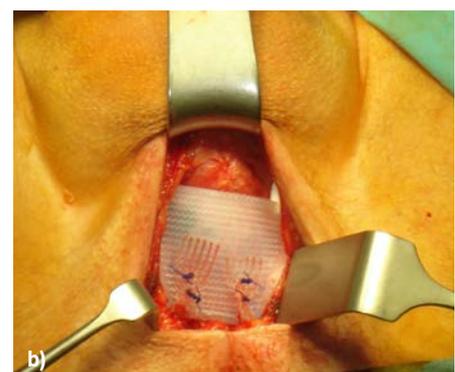


Abb. 6: a) ATOMS-Schlinge mit skrotalem Port; b) ATOMS-Kissen mit Fixurngsnähten

	Hydraulische Sphinkter	Fixe Schlingen	Adjustierbare Schlingen	Adjustierbare Ballons
Inkontinenzgrad	moderat-schwer	mild-moderat/schwer ±	mild-schwer	mild/moderat ±
Voroperationen	++	±	+	-
Strahlentherapie	++	±	+	-
Eingeschränkte mentale Fähigkeiten	-	+	+	+
Eingeschränkte manuelle Fähigkeiten	-	+	+	+
Neoblase/Detrusorinsuffizienz	+			

Indikation +, Kontraindikation -; mit Einschränkungen ±

Tab. 1: Differenzialindikationsstellung bei männlicher Inkontinenz

te von 18%.⁴⁸ Die Ballons zeigten bei längeren FU hohe Revisionsraten und sind bei bestrahlten Patienten kontraindiziert, sie können jedoch in speziellen Indikationen als weniger invasive Option gut eingesetzt werden, z.B. als Second-Line-Therapie in Kombination oder nach Versagen von Schlingensystemen.⁴⁹

Fazit für die Praxis

Die postoperative Harninkontinenz wird von vielen Patienten bereits vor dem Eingriff besonders gefürchtet. Die Kontinenz des Mannes kann schon unmittelbar nach minimal invasiven Eingriffen wiederhergestellt sein. Die meisten Patienten können ein bis zwei Wochen nach einer unkomplizierten Inkontinenztherapie ihre normalen täglichen Aktivitäten wiederaufnehmen. Deshalb sollte bei starker persistierender Inkontinenz nach Ausschöpfen der konservativen Maßnahmen zeitnah auch an eine operative Therapie gedacht und diese mit den Patienten besprochen werden.

In der täglichen Praxis können im Rahmen der Anamnese viele wichtige und ausschlaggebende Punkte erhoben werden, zusätzlich empfiehlt sich die Zuhilfenahme von validierten Fragebögen, um die Symptome zu objektivieren. Die Wünsche und Erwartungen des Patienten müssen ebenfalls vor der Operation erfragt und ausführlich besprochen werden, um eine unrealistische Erwartungshaltung und die daraus resultierende Unzufriedenheit zu vermeiden.

Da alle genannten Methoden potenziell gute Ergebnisse erzielen, kann für kein Verfahren eine absolute Empfehlung gegeben werden. Der Schlüssel ist in erster Linie die Kenntnis der idealen Indikationen und Kontraindikationen der einzelnen Me-



Abb. 7: Röntgenbild von ProACT-Ballons

thoden. Allerdings gibt es prognostisch begünstigende oder ungünstige Faktoren, die eine Entscheidung erleichtern können (Tab. 1).

Die Indikationsstellung sollte nicht nur auf die Präferenzen bzw. Erfahrungen einzelner Behandler oder Zentren gestützt werden. Bei nicht eindeutigen Indikationen sollte die Zuweisung der Patienten an Behandler/Zentren mit Expertise für zumindest zwei bis drei Implantationstechniken erfolgen. Die Behandlung von Patienten mit vorangegangenen Inkontinenzoperationen sollte dabei vorzugsweise High-Volume-Zentren überlassen werden. Diese Aussagen stützen sich nicht nur auf persönliche Erfahrungen, sondern auch auf rezent publizierte Analysen.⁵⁰

Autoren:

Dr. Ghazal Ameli¹

Prim. Univ.-Prof. Dr. Sascha Ahyai²

Univ.-Prof. Dr. Alexander Hübner¹

¹Urologieabteilung

Landeskrankenhaus Korneuburg – Stockerau

²Universitätsklinik für Urologie

Medizinische Universität Graz

E-Mail: ghazal.ameli@korneuburg.lknoe.at

■06

Literatur:

- 1 van der Aa F et al.: Eur Urol 2013; 63(4): 681-9 2 Sandhu JS et al.: Incontinence after Prostate Treatment: AUA/SUFU Guideline. J Urol 2019; 202(2): 369-78 3 Dorschner W et al.: Urologe A 2001; 40(3): 223-33 4 Hübner WA: Operative Behandlung der Inkontinenz nach Prostataoperationen. 1. Auflage. Bremen: UNI-MED SCIENCE Vlg., 2014 5 Montague DK et al.: J Urol 2001; 166(2): 547-9 6 Scott FB et al.: Urology 1973; 1(3): 252-9 7 Hajivassiliou CA: J Med Eng Technol 1998; 22(4): 154-9 8 Chung E et al.: BJU Int 2012; 110(Suppl 4): 5-11 9 Kretschmer A et al.: World J Urol 2016; 34(10): 1457-63 10 Jamaer C et al.: Curr Urol 2020; 14(2): 74-8 11 Staniorski CJ et al.: World J Urol 2021; 39(3): 871-6 12 Chartier-Kastler E et al.: BJU Int 2020; 126(6): 722-30 13 Tutolo M et al.: NeuroUrol Urodyn 2019; 38(2): 710-8 14 Linder BJ et al.: Urology 2015; 86(3): 602-7 15 Kretschmer A et al.: World J Urol 2016; 34(4): 595-602 16 Hüsch T et al.: Urol Int 2017; 99(1): 14-21 17 Walsh IK et al.: BJU Int 2002; 89(4): 364-8 18 van der Aa F et al.: Eur Urol 2013; 63(4): 681-9 19 Deruyver Y et al.: World J Urol 2022; 40(2): 497-503 20 Gousse AE et al.: J Urol 2001; 166(5): 1755-8 21 O'Connor RC et al.: Urology 2008; 71(1): 90-3 22 Weibl P et al.: Cent European J Urol 2018; 71(2): 248-9 23 Ameli G et al.: J Urol 2020; 203: e731 24 Ostrowski I et al.: Cent European J Urol 2018; 71(3) 25 Kretschmer A et al.: World J Urol 2016; 34(10): 1457-63 26 Beaugerie A et al.: AUA 2022 Annual Meeting, Abstract MP52.04 27 Carson CC: Asian J Androl 2020; 22(2): 154-7 28 Manfredi C et al.: Int NeuroUrol J 2022; 26(2): 161-8 29 Meisterhofer K et al.: Eur Urol Focus. Published online February 2019 30 Lucas MG et al.: EAU Guidelines on Surgical Treatment of Urinary Incontinence. Vol 62. 2012 31 Bauer RM et al.: World J Urol 2015; 33(1): 145-50 32 Grabbert M et al.: NeuroUrol Urodyn 2019; 38(7): 1973-8 33 del Favero L et al.: Eur Urol Focus 2022; 8(5): 1408-14 34 Bauer RM et al.: Urol Int 2013; 90(3): 334-8 35 Collado Serra A et al.: Urology 2013; 81(5): 1034-9 36 Bauer RM et al.: Urology 2011; 77(2): 474-9 37 Malval B et al.: Prog Urol 2017; 27(17): 1084-90 38 McCall AN et al.: Urology 2016; 93: 213-6 39 Romano SV et al.: BJU Int 2006; 97(3): 533-9 40 Sousa-Escandón A et al.: Eur Urol 2007; 52(5): 1473-80 41 Cotugno M et al.: Arch Ital Urol Androl 2020; 92(1): 7-10 42 Hübner WA et al.: BJU Int 2011; 107(5): 777-82 43 Friedl A et al.: BJU Int 2017; 119(5): 785-92 44 Muhlstädt S et al.: World J Urol 2017; 35(1): 145-51 45 Angulo JC et al.: Adv Ther 2017; 34(5): 1173-83 46 Angulo JC et al.: World J Urol 2021; 39(4): 1083-92 47 Cho KJ, Kim JC: Management of urinary incontinence with underactive bladder. A review. Int NeuroUrol J 2020; 24(2): 111-748 48 Rouprêt M et al.: J Urol 2011; 186(1): 198-203 49 Nicolas M et al.: Prog Urol 2019; 29(1): 36-44 50 Queissert F et al.: NeuroUrol Urodyn 2020; 39(6): 1856-61



Die bulbäre Harnröhrenstriktur

Die bulbäre Harnröhre ist die häufigste Lokalisation urethraler Strikturen. Zumeist stehen iatrogene Faktoren wie transurethrale Eingriffe im Vordergrund. Die strikturbedingten Miktionsbeschwerden haben oft einen hohen und jahrelangen Leidensdruck zur Folge. Nur durch eine zeitgerechte Abklärung und eine zeitgemäße Therapie bulbärer Harnröhrenstrikturen können zufriedenstellende Erfolgsraten erreicht werden.

Harnröhrenstrikturen sind narbige Verengungen der Urethra mit unterschiedlich ausgeprägter Fibrose des umliegenden subepithelialen Bindegewebes und des Corpus spongiosum. Sie führen typischerweise zu obstruktiven Miktionsbeschwerden bis hin zum Harnverhalt, mit charakteristischen Begleiterscheinungen wie Pressmiktion, Dysurie, Überlaufinkontinenz oder rezidivierenden Harnwegsinfekten. Die Inzidenz scheint rückläufig zu sein, Schätzungen aus den USA gehen von etwa 1% der männlichen Bevölkerung aus.^{1,2}

Anatomie und Ätiologie

Die Harnröhre wird in mehrere Abschnitte unterteilt. Der proximale Abschnitt umfasst die prostatiche und membranöse Harnröhre in ihrem Verlauf durch Prostata und Beckenbodenmuskulatur. Aufgrund ihrer starren Verbindung mit den knöchernen Strukturen des Beckens und daraus resultierender Scherkräfte im Falle eines Beckentraumas ist die membranöse Harnröhre eine Prädispositionsstelle posttraumatischer Harnröhrenabrisse. Nach distal folgen die am Beckenboden fixiert verlaufende bulbäre Harnröhre sowie die penile und glanduläre Harnröhre in der Pars pendulans und der Glans penis.

Hinsichtlich rekonstruktiver Eingriffe an der Harnröhre ist eine genaue Kenntnis der arteriellen Gefäßversorgung von besonderer Bedeutung:

Im Bereich der bulbären Harnröhre erfolgt diese zum überwiegenden Teil aus der paarig angelegten A. urethralis und A. bulbourethralis, zu einem geringeren Teil auch aus der A. dorsalis und profunda penis, alles Äste der A. pudenda interna. Die Gefäße ziehen von paramedian lateral an

die Harnröhre heran, sodass mediane Inzisionen der Urethra mit verhältnismäßig geringer Kompromittierung der arteriellen Blutversorgung einhergehen.³

Die bulbäre Harnröhre ist mit etwa 50% die häufigste Lokalisation urethraler Strikturen. In westlichen Ländern sind Harnröhrenstrikturen zu etwa 40% iatrogen bedingt – transurethrale Eingriffe und traumatische Kathetereinlagen stehen als Ursachen im Vordergrund.⁴ Lange Operationsdauer bei transurethralen Resektionen sowie forcierte Manipulation und Hebeln mit den Resektionsschäften werden häufig als wichtige Faktoren in der Ätiologie iatrogenen Harnröhrenstrikturen genannt und sind so weit wie möglich zu vermeiden. Als typische Konstellation gelten transurethrale Katheter in Kombination mit einer eingeschränkten peripheren Perfusion bei längeren Aufenthalten auf der Intensivstation oder bei herzchirurgischen Eingriffen. Harnröhrenstrikturen können gelegentlich mit jahrzehntelanger Verzögerung auftreten. Aus diesem Grund bleibt trotz sorgfältiger Anamnese die Ätiologie oft ungeklärt, 30% der Strikturen gelten als idiopathischen Ursprungs.⁴

KEYPOINTS

- Bei Striktur und Harnverhalt primär suprapubische Harnableitung, wenn möglich.
- Bei kurzstreckiger bulbärer Striktur einmaliger Versuch einer Urethrotomia interna.
- Wiederholte Urethrotomien oder Bougierungen vermeiden.
- Bei längerstreckiger Striktur sowie Rezidiv definitive Sanierung mittels offener Harnröhrenplastik, ggf. Überweisung an ein Zentrum mit entsprechender Expertise.
- PROMs in der Nachsorge regelmäßig erheben.

Postinfektiöse Strikturen, insbesondere die Gonokokken-Urethritis, sind dank der Verfügbarkeit antibiotischer Therapien, entsprechender Aufklärung und gesundheitspolitischer Maßnahmen in der westlichen Welt seltener geworden und machen nur noch 3% der Fälle aus. In Entwicklungsländern sind sie jedoch mit 40% die häufigste Ursache für Harnröhrenengen. Selten kann der Lichen sclerosus im Rahmen einer Panurethralstenose bis in die bulbäre Harnröhre reichen.⁵

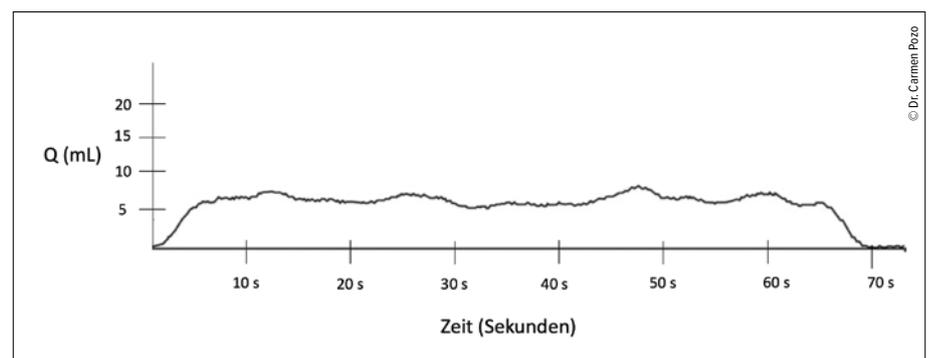


Abb. 1: Uroflow: Typischer plateauförmiger abgeflachter und verlängerter Kurvenverlauf

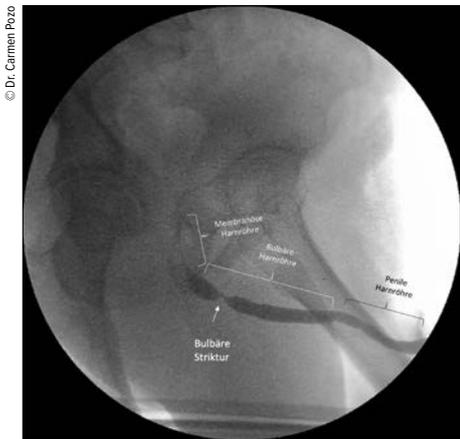


Abb. 2: Urethrozystogramm (UCG)

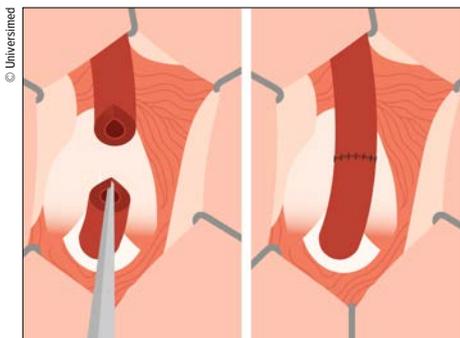


Abb. 3: End-zu-End-Anastomose

Diagnostik

Das klassische Beschwerdebild bei Harnröhrenengen sind obstruktive Miktionsbeschwerden bis hin zum Harnverhalt. Postmiktionselles Nachträufeln ist ebenso ein charakteristisches Symptom und in 70% der Fälle vorhanden.⁶ Auch rezidivierende Harnwegsinfekte und frustrane

Katheterisierungsversuche können auf Harnröhrenstrikturen hinweisen. Selten wird von Makrohämaturie, Inkontinenz oder Urge-Symptomatik berichtet.⁷ Die Anamnese sollte neben den Beschwerden vorangegangene Eingriffe, Katheter-einlagen und Infektionen erheben.

In der diagnostischen Abklärung sind Harnstatus sowie eine sonografische Restharnbestimmung und Abklärung des oberen Harntrakts zum Ausschluss einer konsekutiven Harnstauung die ersten Schritte. Die Harnstrahlmessung (Uroflow, Abb. 1) zeigt typischerweise einen plateauformig abgeflachten und verlängerten Kurvenverlauf, die Variabilität ist jedoch hoch.⁸ Lokalisation und Länge der Strikturen werden mittels retrograder Urethrografie (UCG), gegebenenfalls kombiniert mit einer Miktionszystourethrografie, dargestellt (Abb. 2).⁹ Eine Harnröhrensonografie kann zusätzliche Information über das Ausmaß einer begleitenden Spongiofibrose geben, ist klinisch jedoch meist von geringer Relevanz. Abschließend und ergänzend sollte in jedem Fall eine Urethroskopie erfolgen.

Therapie

Im Vergleich zu penilen oder glandulären Strikturen haben bulbäre Harnröhrenengen eine bessere Prognose und eine geringere postinterventionelle Rezidivrate. Als Grund wird häufig die günstigere Gefäßversorgung durch das in diesem Bereich ausgeprägtere Corpus spongiosum angegeben.^{10,11} Im akuten Harnverhalt oder bei signifikanter Restharnbildung

sollte bevorzugt eine suprapubische Harnableitung angelegt werden. Eine transurethrale Kathetereinlage kann über einen endoskopisch vorgelegten Führungsdraht versucht werden, ein Bougieren der Strikturen führt jedoch unweigerlich zu zusätzlichem Gewebstrauma, Fibrose und Narbenbildung und erschwert unter Umständen eine spätere definitive chirurgische Sanierung. Vor allen weiteren diagnostischen und therapeutischen Schritten sollte ein Harnwegsinfekt therapiert werden und die Harnröhre idealerweise unter suprapubischer Harnableitung ausreichend lange Zeit abheilen können.

Die Wahl des therapeutischen Verfahrens richtet sich in erster Linie nach der Länge der Strikturen. Präferenzen, Komorbiditäten und das Alter des Patienten sollten ebenso berücksichtigt werden. Das Ziel einer definitiven Sanierung der Strikturen mit möglichst geringer Rezidivrate und akzeptabler perioperativer Morbidität sollte nicht durch den unreflektierten Einsatz wiederholter Bougierungen oder Schlitzungen gefährdet werden.

Endoskopische Verfahren

Sowohl die Urethrotomia interna als auch die Bougierung setzt eine Läsion im Urothel.¹² Die erwünschte Erweiterung des Harnröhrenlumens resultiert aus einer Dehiszenz der Schnittränder, die daraus resultierende sekundäre Wundheilung führt zu einer Zunahme der Narbenbildung und prädestiniert zu einer Rezidivenge. Zudem wird im Rahmen der Harnröhrenschlitzung auch gesunde Harnröhre distal und proximal der eigent-

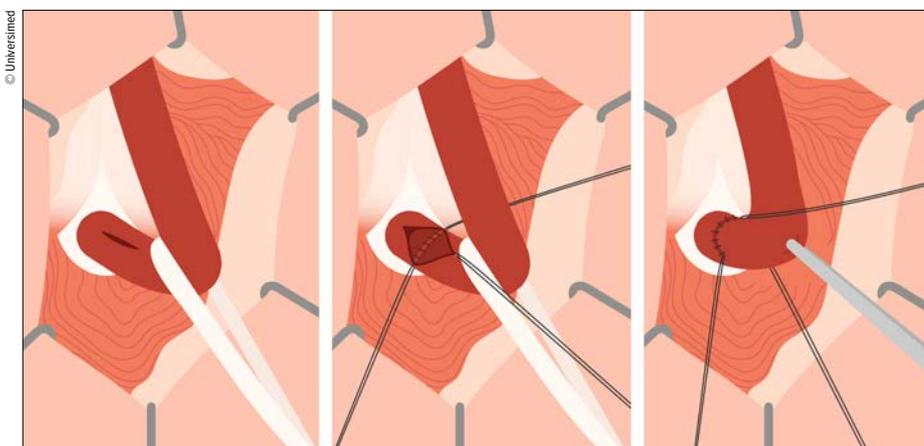


Abb. 4: Offene Harnröhrenkonstruktion bei subtotaler Stenose ohne komplette Durchtrennung des Corpus spongiosum; „nontransecting excision and primary anastomosis“ (ntEPA)

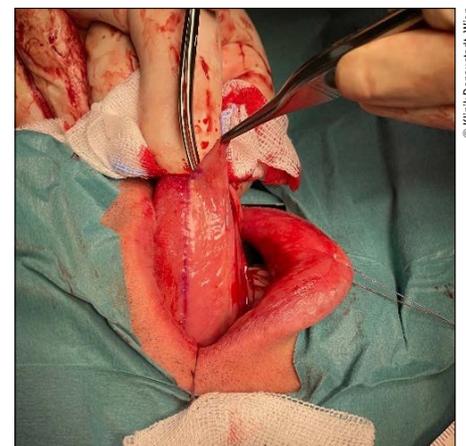


Abb. 5: sublinguale Mundschleimhautentnahme (Klinik Donaustadt, Wien)

lichen Enge inzidiert, sodass das Rezidiv immer länger als die ursprüngliche Enge ist.¹² Die Strikturlänge und Ausprägung, mehrere hintereinanderliegende Strikturen, eine Lage außerhalb der bulbären Urethra und ein frustraner Versuch einer endoskopischen Therapie wurden als Prädiktoren für das Auftreten einer Rezidivstriktur identifiziert. Die Indikation zur Urethrotomie ist somit die kurzstreckige (maximal 2 cm), nicht vorbehandelte bulbäre Harnröhrenstriktur.¹³

In dieser Konstellation wurden Erfolgsraten von 71 % nach 5 Jahren berichtet.¹³ Ein signifikanter Unterschied zwischen der Urethrotomie mit Laser oder Kaltmesser wurde nicht nachgewiesen (53 % vs. 60 %, $p=0,66$).¹⁴ In einer prospektiv randomisierten Studie wurde gezeigt, dass die Urethrotomia interna keine besseren Ergebnisse liefert als eine Bougierung.¹⁵ Im Fall eines Rezidivs hat die erneute Urethrotomie deutlich geringere Erfolgsaussichten. So beträgt die Rezidivrate bei der zweiten Urethrotomie bereits ca. 96 %, bei der dritten 100%.¹¹ Die Anzahl vorangegangener Urethrotomien ist ein negativer prädiktiver Faktor für den Erfolg einer nachfolgenden offenen Harnröhrenplastik.¹⁶ Alternative Verfahren wie intraläsionale Injektion mit Steroiden oder Mitomycin C und der mit Paclitaxel beschichtete Dilatationsballon Optilume® zeigen positive vorläufige Ergebnisse und können als Alternative für Patienten, die einer offenen Harnröhrenplastik nicht unterzogen

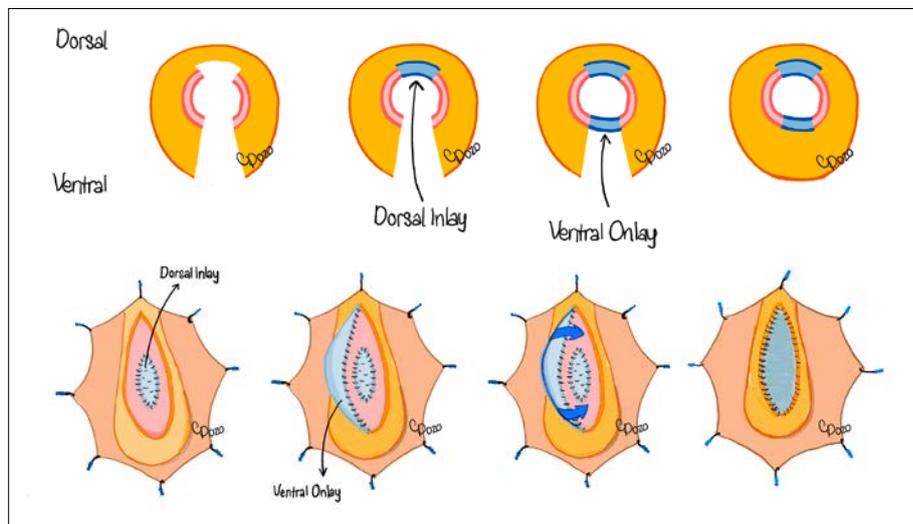


Abb. 6: Grafting-Technik nach Palminteri (kombinierte Urethroplastik mit „Dorsal Inlay“ und „Ventral Onlay“)

werden können, in Betracht gezogen werden.^{12, 17, 18} Eine Bougierung sollte nur als palliative und kurzfristige Maßnahme in Betracht gezogen werden. Durch die Mikroläsionen als Folge der Aufdehnung der Spongiofibrose tritt eine Restriktur in der Regel nach 4–6 Wochen auf, eine dauerhafte Sanierung ist nicht zu erwarten.¹⁵ Harnröhrenstenosen sind angesichts begrenzter Erfolgsaussichten und hoher Komplikationsraten kritisch zu betrachten. Eine vorangegangene Stentimplantation kann eine nachfolgende Harnröhrenplastik zu einem deutlich komplexeren Eingriff machen.^{19, 20} Die konsens- und evidenzbasierte sowie kosteneffektivste

Herangehensweise ist die initiale Urethrotomie mit anschließender offener Harnröhrenplastik im Rezidivfall.²¹

Offene Harnröhrenplastik

Bei bulbären Strikturen über 2 cm oder Rezidivstrikturen ist die Urethroplastik die Therapie der Wahl. Hiermit können Erfolgsraten mit langfristiger Rezidivfreiheit von 80–95 % erreicht werden.^{22, 23} Wichtige prädiktive Faktoren sind abgesehen von der verwendeten chirurgischen Technik Strikturlänge, kardiovaskuläre Komorbiditäten, Adipositas sowie eine Infektion als Ursache der Striktur.²⁴ Die Länge der Striktur entscheidet über die angewandte

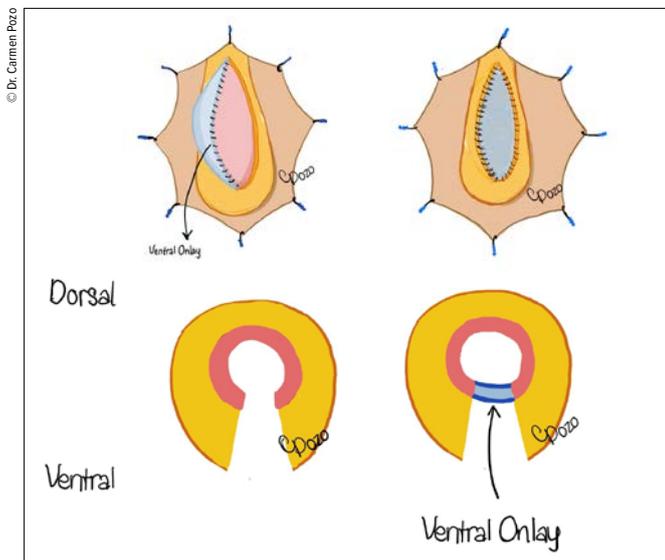


Abb. 7: Ventral-Onlay-Technik




**Harnröhrenrekonstruktion:
Ventrales Mundschleimhaut-Onlay
bei einer bulbären Striktur**

*Univ.-Prof. S. Ahvai, OA Dr. U. Bele
Universitätsklinik für Urologie
Medizinische Universität Graz*



Abb. 8, Video: Harnröhrenrekonstruktion mittels ventralem Mundschleimhaut-Onlay. Video: Univ.-Prof. Dr. Sasha Ahvai und OA Dr. Uros Bele, Universitätsklinik für Urologie Graz. Video-Link und QR-Code: www.universimed.com/at/article/urologie-andrologie/rekonstruktion-harnroehrenstriktur-272919

© Dr. Carmen Pozo

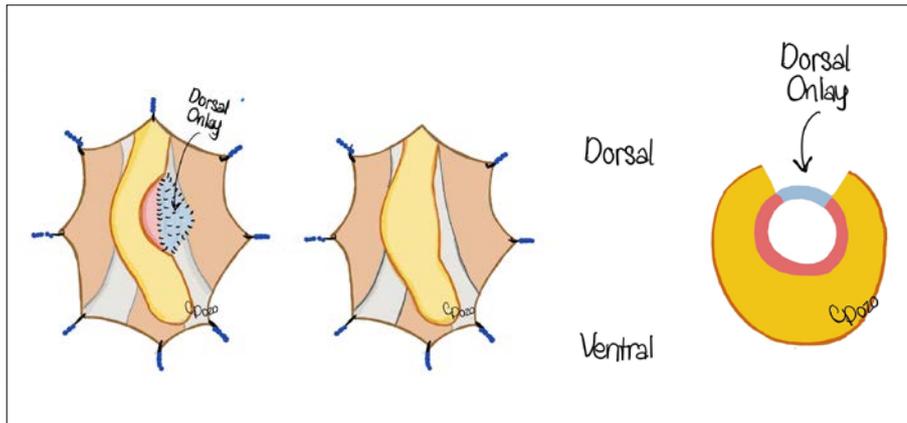


Abb. 9: Dorsal-Onlay-Technik

Rekonstruktionstechnik. Kurze Strikturen, insbesondere posttraumatischer Genese, können mittels Exzision und End-zu-End-Anastomose angegangen werden. Bei längeren Strikturen sind unterschiedliche Techniken der Mundschleimhaut-Urethraplastik Mittel der Wahl. Die klassische End-zu-End-Anastomose wird als „transecting excision and primary anastomosis“ (tEPA) bezeichnet und umfasst eine komplette Exzision des stenotischen Harnröhrensegmentes inklusive des umgebenen fibrosierten Corpus spongiosum (Abb. 3). Dies hat eine vollständige Unterbrechung des antegraden Blutflusses im Corpus spongiosum

und unter Umständen eine (meist reversible) erektile Dysfunktion, verminderte Tumescenz und Dysästhesien an der Glans penis zur Folge. Häufig sind bulbäre Strikturen jedoch nicht vollständig verschlossen.^{25,26} Im Fall einer subtotalen Stenose kann die komplette Dissektion des Corpus spongiosum mithilfe einer als „nontransecting excision and primary anastomosis“ (ntEPA) bezeichneten Technik vermieden und die Rate an erektiler Dysfunktion (4% vs. 14%) bei vergleichbaren Erfolgsraten reduziert werden (Abb. 4).²⁷

Harnröhrenrekonstruktion mittels Grafting-Techniken sind in der Regel bei länge-

ren bulbären Strikturen (>2–3 cm) indiziert, können aber auch bei kürzeren Strikturen eingesetzt werden. Hierbei wird die Harnröhre und das umliegende Corpus spongiosum nicht vollständig durchtrennt, sondern im Bereich der Stenose längs inzidiert und mittels Transplantat gedeckt. Die im Vergleich zur End-zu-End-Anastomose geringere Kompromittierung der arteriellen Gefäßversorgung und des Corpus spongiosum scheint mit einem geringeren Risiko an sexuellen Funktionsstörungen bei vergleichbarer Erfolgsrate einherzugehen.^{26, 28, 29} Als Graft-Material hat sich die Mundschleimhaut durchgesetzt (Abb. 5).³⁰ Es kann sowohl sublinguale als auch buccale Schleimhaut verwendet werden.³¹ Eine labiale Entnahme von der Innenseite der Unterlippe sollte aufgrund höherer Komplikationsraten u. a. wegen perioraler Dysästhesien und neurosensorischer Defizite, Narbenbildung sowie Veränderung des Speichelflusses eher vermieden werden.

Hinsichtlich der Platzierung des Transplantats wurden verschiedenste Techniken beschrieben. Grundsätzlich kann nach Inzision der Striktur der Harnröhrendefekt von innen oder von außen mit Mundschleimhaut gedeckt werden (Inlay und Onlay; Abb. 6, 7, 9). Eindeutige signifikante Unterschiede bezüglich Erfolgs- und

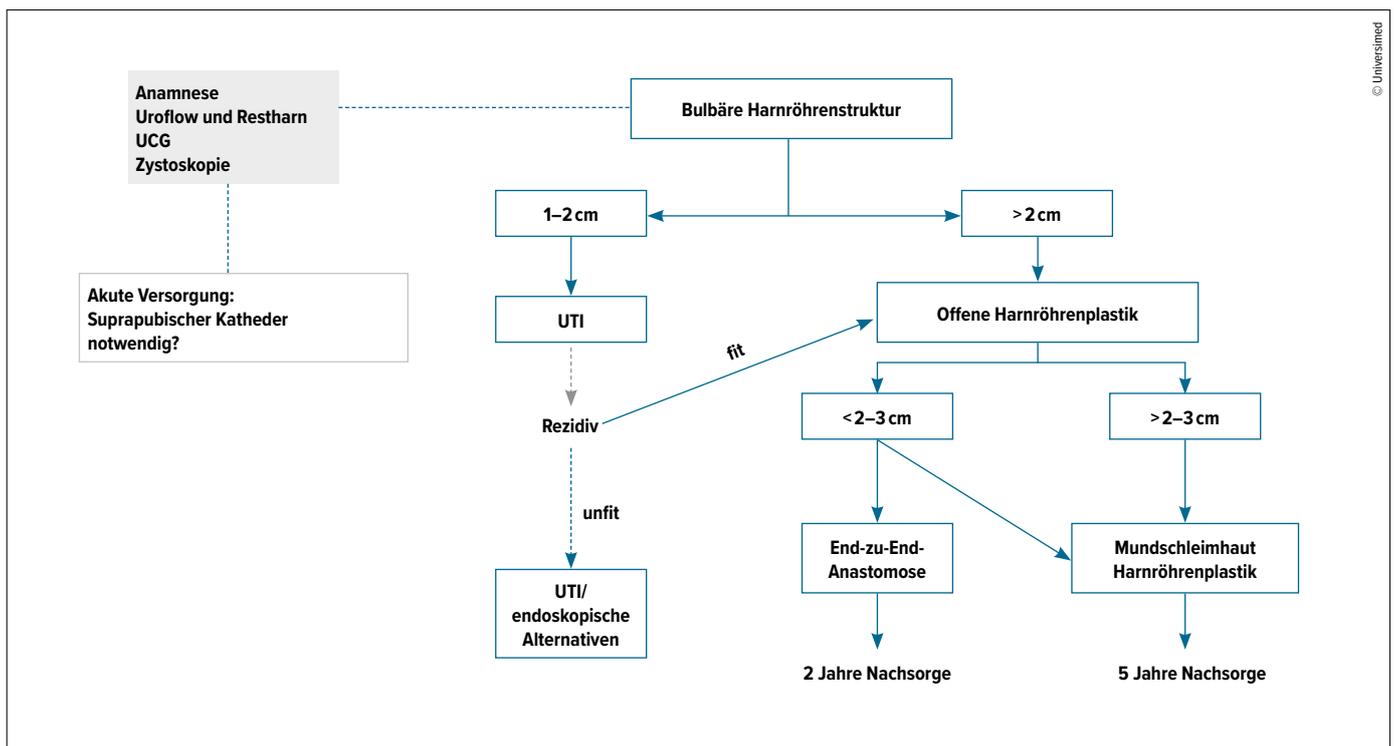


Abb. 10: Behandlungsalgorithmus der bulbären Harnröhrenstriktur

Komplikationsraten konnten in systematischen Überprüfungen bislang nicht festgestellt werden.³²

Das Video von Prof. Ahyai und OA Bele von der Universitätsklinik für Urologie in Graz zeigt eine Harnröhrenrekonstruktion in der Ventral-Onlay-Technik mit Wangenschleimhaut (Abb. 8, Video).

An unserer Institution wird für bulbäre Strikturen vornehmlich die von Palminteri erstmals beschriebene Technik einer Kombination aus dorsalem Inlay und ventralem Onlay unter Verwendung sublingualer Mundschleimhaut durchgeführt (Abb. 6).^{33,34} Bei ungünstigen lokalen Bedingungen (Fistel, Abszess, ausgeprägte Spongiofibrose, vorangegangene Strahlentherapie etc.) kann unter Umständen ein zweizeitiges Vorgehen von Nöten sein.⁵ Die Möglichkeiten der chirurgischen Rekonstruktion bei penobulbären oder panurethralen Strikturen sind vielfältig und umfassen häufig Kombinationen verschiedener Techniken oder andere Transplantate als Mundschleimhaut, mit niedrigeren Erfolgsraten als bei kürzeren Rekonstruktionen.³⁵ Die perineale Urethrostomie bleibt als Option für Patienten, die eine komplexe rekonstruktive Operation ablehnen oder dafür nicht geeignet sind.⁵

Nachsorge

In der heutigen Praxis haben sich „patient-reported outcome measures“ (PROMs) zusätzlich zu objektiven Parametern wie Uroflow oder mittels Zystoskopie oder UCG

verifizierte anatomische Durchgängigkeit der Harnröhre durchgesetzt.⁹ Die Notwendigkeit eines Zweiteingriffes nach Harnröhrenplastik ist ebenso ein entscheidendes Kriterium für den Erfolg der Intervention. PROMs können mittels validierter Fragebögen systematisch abgefragt werden. Etwa ein Viertel der Rezidive wird im zweiten Jahr der Nachsorge apparent, das Rezidivrisiko nimmt danach ab.³⁶ Das EAU Urethral Stricture Guidelines Panel schlägt daher ein Nachsorgeprotokoll mit Erhebung der PROMs einschließlich der sexuellen Funktion und Uroflow im 3., 12. und 24. Monat nach einer bulbären Harnröhrenplastik vor. Ein UCG oder eine Zystoskopie wird nur im 3. Monat bei geringen Rezidivrisiko und zusätzlich im 12. und 24. Monat bei hohem Rezidivrisiko oder bei Verdacht auf Rezidiv empfohlen. Eine abschließende Begutachtung sollte nach 5 Jahren erfolgen (Abb. 10).

Autor*innen:

Dr. Carmen Pozo

OA Dr. Armin Henning

OA Dr. Karl Mock

Abteilung für Urologie und Andrologie

Klinik Donaustadt, Wien

E-Mail:

carmen.pozosalido@gesundheitsverbund.at

Video:

Univ.-Prof. Dr. Sasha Ahyai

OA Dr. Uros Bele

Universitätsklinik für Urologie, Graz

■06

Literatur:

- 1 Anger JT et al.: BMC Urol 2010; 10:3
- 2 Santucci RA et al.: Male urethral stricture disease. J Urol 2007; 177(5): 1667-74
- 3 Heitz M et al.: Der Urologe 1998; 37(1): 2-7
- 4 Mundy AR, Andrich DE: BJU International 2011; 107(1): 6-26
- 5 Lumen N et al.: Eur Urol 2021; 80(2): 190-200
- 6 Cotter KJ et al.: The Journal of Urology 2018; 200(4): 843-7
- 7 Rourke K, Hickie L: Urology 2012; 79(5): 1163-7
- 8 Lambert E et al.: Int J Urol 2018; 25(9): 792-8
- 9 Campos-Juanatey F et al.: European Urology 2021; 80(2): 201-2
- 10 Al Taweel W, Seyam R: Adv Urol 2015; 2015: 656459
- 11 Pansadoro V, Emiliozzi P: J Urol 1996; 156(1): 73-5
- 12 Elliott SP et al.: J Urol 2022; 207(4): 866-75
- 13 Barbagli G et al.: Eur Urol Focus 2020; 6(1): 164-9
- 14 Jin T et al.: Chin Med J (Engl) 2010; 123(12): 1589-95
- 15 Steenkamp JW et al.: J Urol 1997; 157(1): 98-101
- 16 Breyer BN et al.: J Urol 2010; 183(2): 613-7
- 17 Pang KH et al.: Eur Urol 2021; 80(4): 467-79
- 18 Farrell MR et al.: Urology 2017; 110: 223-7
- 19 Jordan GH et al.: J Urol 2013; 190(1): 130-6
- 20 Horiguchi A et al.: J Urol 2018; 199(2): 508-14
- 21 Greenwell TJ et al.: J Urol 2004; 172(1): 275-7
- 22 Barbagli G et al.: Eur Urol 2013; 64(3): 440-7
- 23 Blaschko SD et al.: J Urol 2012; 188(6): 2260-4
- 24 Chapman D et al.: J Urol 2017; 198(5): 1107-12
- 25 Beyens M et al.: Adv Urol 2015; 2015: 912438
- 26 Nilsen J et al.: Eur Urol 2022; 81(4): 375-82
- 27 Chapman J Urol 2019; 201(2): 364-70
- 28 Yuri P et al.: Acta Med Indones 2016; 48(1): 17-27
- 29 Chen ML et al.: Can J Urol 2014; 21(6): 7565-9
- 30 Lumen N et al.: Urol Int 2012; 89(4): 387-94
- 31 Abate A et al.: Asian J Urol 2019; 6(3): 230-41
- 32 Barratt R et al.: Eur Urol 2021; 80(1): 57-68
- 33 Palminteri E et al.: J Urol 2011; 185(5): 1766-71
- 34 Palminteri E et al.: Urology 2013; 81(4): 891-8
- 35 Warner JN et al.: Urology 2015; 85(6): 1483-7
- 36 Barbagli G et al.: World J Urol 2019; 37(6): 1165-71

Fachkurzinformationen zu Insetar auf Seite 2

Abiral® 500 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 500 mg Abirateronacetat. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 232,2 mg Lactose (als Monohydrat) und 11,5 mg Natrium. Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Hypromellose (Typ 2910), Hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumlaurylsulfat, Filmüberzug: Schwarzes Eisenoxid (E172), Rotes Eisenoxid (E172), Macrogol Polyvinylalkohol Copolymer, Talk, Titandioxid (E171). Anwendungsgebiete: Abiral® ist indiziert mit Prednison oder Prednisolon: Zur Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern in Kombination mit Androgenentzugstherapie (androgen deprivation therapy, ADT) (siehe Abschnitt 5.1). Zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1). Zur Behandlung des mCRPC bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Frauen, die schwanger sind oder schwanger sein könnten (siehe Abschnitt 4.6). Schwere Leberfunktionsstörung [Child-Pugh Klasse C (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2)]. Abirateron mit Prednison oder Prednisolon ist in der Kombination mit Ra-223 kontraindiziert. Pharmakotherapeutische Gruppe: Endokrine Therapie, andere Hormonantagonisten und verwandte Mittel. ATC-Code: L02BX03. Abiral® 500 mg Filmtabletten, OP zu 60 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. 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. 2023_03_Abiral®_LÖGU_01_01

Fachkurzinformationen zu Insetar auf Seite 35

▼ 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 zu 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 Urothelkarzinom (urothelial carcinoma, UC) angewendet, die nach einer platinbasierten Chemotherapie progressionsfrei sind. Bavencio in Kombination mit Axitinib wird der Erstlinien-Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem 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 %, Polysorbat 20, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. Inhaber der Zulassung: Merck Europe B.V., Gustav Mahlerplein 102, 1082 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.

Fachkurzinformationen zu Insetar auf Seite 37

Fachkurzinformation Orgovox. 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 der Fachinformation. Bezeichnung des Arzneimittels: Orgovox 120 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 120 mg Relugolix. Anwendungsgebiete: Orgovox ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Sonstige Bestandteile: Mannitol (E421). Croscarmellose-Natrium (E468), Hydroxypropylcellulose (E463), Magnesiumstearat (E572), Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Carnaubawachs (E903). Pharmakotherapeutische Gruppe: Endokrine Therapie, andere Hormonantagonisten und verwandte Mittel, ATC-Code: L02BX04. Inhaber der Zulassung: Accord Healthcare S.L.U., World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est. 6a Planta, 08039 Barcelona, Spanien. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Darreichungsform, Dosierung und Art der Anwendung, Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Überdosierung, Pharmakodynamische Eigenschaften, Pharmakokinetische Eigenschaften, Präklinische Daten zur Sicherheit, Inkompatibilitäten, Dauer der Haltbarkeit, Besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung, Art und Inhalt des Behältnisses, Besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung, Zulassungsnummer(n), und Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information: 08/07/2022. Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Kontakt in Österreich: Accord Healthcare GmbH, Oberndorfer Straße 35/1, 5020 Salzburg.



Ureterrekonstruktion – wann welche Technik?

Unkomplizierte Ureterengen können mittels vielfältiger Techniken abhängig von ihrer Lokalisation therapiert werden. Komplexe Ureterengen erfordern alternative Therapiekonzepte mit Einsatz von u. a. Mundschleimhaut, Appendix, Ileum oder die Autotransplantation der betroffenen Niere. Minimal invasive Techniken konnten sich über die letzten zwei Jahrzehnte für alle Indikationen als Alternative zum offenen Zugang mit kürzerem Krankenhausaufenthalt und geringen postoperativen Schmerzen etablieren.

Am häufigsten ist der distale Ureter betroffen

Das Management von Ureterläsionen reicht von einfacheren Eingriffen wie der Ureterozystoneostomie über den Einsatz von Mundschleimhaut bis hin zum Ersatz des Ureters durch einen Teil des Darmes oder der Anlage eines Konduits oder der Autotransplantation. Die Wahl der richtigen Rekonstruktion hängt von mehreren Faktoren ab. Die meisten Ureterläsionen betreffen den distalen Ureter (90%), während der mittlere Ureter (7%) und der proximale Ureter (2%) seltener betroffen sind.¹ Aber auch Karzinome des Ureters, zumeist Urothelkarzinome des distalen Ureters, können mittels Exzision und einer Rekonstruktion therapiert werden.

Iatrogene Ursachen sind vorherrschend

Aufgrund seiner Länge und seines anatomischen Nahverhältnisses zu mehreren Organen und Strukturen der Peritonealhöhle sowie des Retroperitonealraums ist der Ureter einer vergleichsweise erhöhten Gefahr einer unbeabsichtigten chirurgischen Verletzung ausgesetzt. Entsprechend sind 80% der Ureterläsionen iatrogen. Umgekehrt ist der Ureter durch seine Mobilität und Flexibilität relativ gut gegen vor allem stumpfe Traumata von außen geschützt.

Die Bestrahlung führt oftmals zu komplexen Situationen, die mit langstreckigen Strikturen, schlecht durchblutetem als

auch brüchigem Gewebe und intraoperativ schlecht darzustellenden anatomischen Schichten einhergehen.

Verhindern statt rekonstruieren?! – Leider nicht so einfach ...

Bei bereits präoperativ erwarteter komplexer Situation wird im klinischen Alltag oftmals eine Ureterschiene eingelegt. Leider führt diese Maßnahme wider Erwarten nicht zu einer Verringerung der Inzidenz von Ureterverletzungen.² Jedoch wird durch diese Maßnahme signifikant häufiger die Läsion direkt erkannt, sodass umgehend und idealerweise intraoperativ mit einem Urologen/einer Urolog*in Kontakt aufgenommen werden kann.

Bei intraoperativ erkannten Ureterverletzungen sollte die sofortige Rekonstruktion erfolgen.³ Sollte dies nicht möglich sein, kann eine andere Art der Harnableitung zur Überbrückung bis zur endgültigen Rekonstruktion gewählt werden. Wann diese Rekonstruktion in solchen Fällen erfolgen sollte, ist jedoch nicht endgültig geklärt. Traditionell und gewissenmaßen als Dogma in der Urologie haben sich Wartezeiten zwischen 6 Wochen und 6 Monaten in den Köpfen festgesetzt. Wir selbst bevorzugen ein 3-monatiges Zuwarten. Dem entgegen lassen sich Arbeiten stellen, die über gleichwertige Ergebnisse bei deutlich verkürzter bis hin zu unverzüglicher Rekonstruktion bei postoperativer Erkennung des Schadens berichten.⁴

Vor der geplanten Rekonstruktion ist die Erkennung der Höhe, Länge und Aus-

KEYPOINTS

- Die Rekonstruktionstechnik abhängig von Höhe, Länge und Ätiologie der Ureterläsion wählen.
- Minimal invasive Techniken scheinen gleichwertig zu sein und verkürzen stationäre Aufenthalte und postoperative Schmerzen der Patient*innen.
- Neue Techniken (wie die Seit-Seit-Anastomose) sowie neue Materialien (wie Mundschleimhaut) eröffnen neue Möglichkeiten, um die Versorgung zu verbessern und zu erleichtern.
- Die Therapie komplexer Strikturen soll in Zentren bzw. durch erfahrene Urolog*innen erfolgen.
- Eine ausreichende Mobilisation für eine spannungsfreie Anastomose vitalen urothelialen Gewebes sind aus klinischer Erfahrung essenziell für den Erfolg.

maß der Ureterläsion/Strikturen durch eine Ureterschiene häufig erschwert. Deswegen, und auch um OP-Zeiten zu verkürzen und OPs zu erleichtern (z. B. Verzicht auf intraoperative Ureteroskopie), empfehlen wir, v. a. bei komplexen Fällen, auf eine Nephrostomie zu wechseln. Eine Darstellung, egal ob einfach visuell, mit Kontrastmittel und Durchleuchtung, mit simplem Farbstoff oder mithilfe einer Fluoreszenzoptik, wird intraoperativ so deutlich erleichtert. Der Fluoreszenzfarbstoff kann, intravenös verabreicht, auch zur Beurteilung der Durchblutung des Ureters benutzt werden, um einer ischämisch bedingten Restenose der Anastomose bestmöglich vorzubeugen. Dies bietet sich v. a. mit Indigocyanin bei robotischen Rekonstruktionen an.



Abb. 1: Sehr distale Ureterläsion rechts nach externer total laparoskopischer Hysterektomie, behandelt mit robotisch assistierter extravasikaler Seit-Seit-Anastomose in antirefluxiver Technik

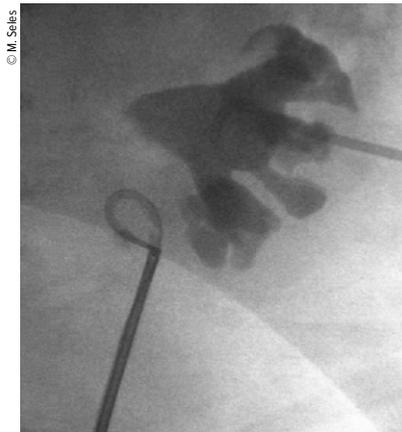


Abb. 2: Komplexe proximale Ureterstriktur links nach Nierenteilresektion, wahrscheinlich durch Anschlingung des Ureters

Richtige Einschätzung als erster Schritt der Rekonstruktion

Zur Therapieplanung ist eine Einschätzung der Situation anhand der drei folgenden Kriterien sinnvoll. Zur folgenden Einteilung herrscht jedoch international kein Konsensus.

Höhe der Läsion:

- Distal: distal der Gefäßkreuzung bis zum Ureterostium (Abb. 1)
- Mitte: Oberhalb der Gefäßkreuzung bis 5 cm unterhalb des pyeloureteralen Übergangs
- Proximal: 5 cm distal des pyeloureteralen Übergangs (Abb. 2)

Länge:

- Kurzstreckig: <3 cm
- Langstreckig: >3 cm

Ätiologie:

- Bestrahlung vs. keine Bestrahlung
- Intraureteral vs. extraureteral

Tendenziell sind proximale, lange und durch Bestrahlung bedingte Ureterläsio-

nen als komplex anzusehen, sie erfordern idealerweise eine größere Expertise des Behandlungsteams.

Rekonstruktion erfolgt nach Höhe, Länge, Ausmaß und Ätiologie

Unabhängig von der vorhergehenden Operation kann als Therapieversuch bei kurzstreckigen Engen die Dilatation, die ureterorenoskopische Schlitzung oder bei Abriss ein Realignment versucht werden. All diese Verfahren sind mit geringerer Erfolgsrate vergesellschaftet, jedoch für den Einzelfall als Therapiealternative in Betracht zu ziehen.¹ Das Realignment hat in Analogie zum Harnröhrenabriss den Vorteil, dass die Ureterstümpfe für die zukünftige Rekonstruktion im Verlauf bereits näher beieinander liegen. Grundsätzliche Prinzipien der Rekonstruktion des Ureters sind in Tabelle 1 aufgeführt. Naturgemäß können nicht immer alle Prinzipien bei jeder Technik angewandt werden.

Das Herzstück dieses Artikels ist das Flowchart (Abb. 3), das helfen möchte, dieses komplexe Thema überschaubar zu präsentieren.

Rekonstruktion des distalen Ureters

Die Rekonstruktion des distalen Ureters stellt den häufigsten Eingriff für den/die Urolog*in dar. Am seltensten wird, obwohl möglich, die End-zu-End-Anastomose des Ureters gewählt, da die Gefahr eines Rezidivs, einer Fistel oder Nekrose besteht.¹ Die Therapie der Wahl stellt eine Art der Ureterozystoneostomie dar. Eine Vielzahl an Techniken wurde über die letzten Jahrzehnte beschrieben, die jeweils Vor- und Nachteile haben.

Rein extravasikale Ansätze haben den Vorteil der geringeren Größe der Harnbläseneröffnung wie bei der Implantationstechnik nach Leadbetter-Politano oder die Seit-Seit-Anastomose⁵ (beide ± Detrusorraphie, Details siehe unten). Bei dieser Technik wird der Ureter der Länge nach spatuliert, die Harnblase von extravasikal eröffnet und der Ureter meist in Einzelknopftechnik an die Mukosa anastomosiert. Es ist nicht notwendig, den distalen Rest des Ureters freizulegen oder ihn abzusetzen,⁵ was das Risiko eines durch Mobilisation devaskularisierten Ureters verringert.

Bei der klassischen transvesikalen Technik nach Leadbetter-Politano wird die Harnblase an zwei Stellen eröffnet – eine, um den Ureter durch die Wand zu ziehen, und eine zweite, um die neue Anastomose einzunähen.

Ein Antirefluxmechanismus kann auf verschiedene Arten erzeugt werden (Abb. 1). Bei rein extravasikalen Techniken bietet sich die Detrusorraphie als rinnenartige Spaltung der Harnblasenmuskulatur ohne Eröffnung der Mukosa an. Nach Transposition des Ureters in diese „Furche“ wird die Muskulatur wieder darüber verschlossen. Alternativ dazu kann bei transvesikalen Techniken der Tunnel durch submuköse Präparation (in Analogie zur Cohen-Technik) erzeugt werden. Refluxive Implantationstechniken hingegen können auch gezielt eingesetzt werden, um z. B. die Nachsorge nach distaler Ureterresektion bei Karzinomen zur ambulanten Nachsorge mittels Zystoskop zu erleichtern.

Unterstützend zu all diesen Techniken können „Psoas-Hitch-Nähte“ gesetzt werden, um die Harnblase nach proximal zu verlängern und zu verankern. Dafür werden drei zumeist nicht resorbierbare Nähte tief durch die Muskelschicht der Harnblasenwand und durch die Sehne des M. psoas

Prinzipien der Rekonstruktion

Großzügige Entfernung von nekrotischem Gewebe

Spatulierung der Ureterenden

Wasserdichte, spannungsfreie Mukosa-an-Mukosa-Adaptation mit resorbierbaren Nähten

Innere Schienung – externe Drainage

Umwicklung mit Peritoneum oder Omentum

Tab. 1: Prinzipien der Rekonstruktion nach den EAU Guidelines on Urological Trauma 2022³

minor gestochen und geknüpft. Der Nervus genitofemoralis sollte zuvor dargestellt werden, um ihn nicht zu alterieren. Die „Psoas-Hitch-Technik“ bietet in der Regel zwei Vorteile: die Reduktion von Spannung und – und evtl. noch wichtiger – dass es nicht in Abhängigkeit des Blasenfüllungsvolumen zur funktionellen Ureterobstruktion (durch z. B. Kinking) kommt.

Weiterführend kann bei nicht ausreichender Länge eine „Boari-Plastik“ durchgeführt werden. Bei dieser Technik wird aus der Blase ein Lappen von lateral nach median und distal präpariert. Dieser wird dann nach proximal gezogen und zu einem Tunnel geformt. Oftmals wird diese Technik mit Psoas-Hitch-Nähten unterstützt, um den Tunnel zu stabilisieren. Ein Verhältnis von 3 : 2 zwischen Länge und Breite des Flaps sollte nicht überschritten werden, um die Durchblutung nicht zusätzlich zu gefährden. Der Ureter wird nach Spatulierung und transmuralen Durchzug in diesen Tunnel eingenäht. Für diese Tech-

nik sollte ein Harnblasenvolumen von zumindest 300 ml gegeben sein und der/die Patient*in keine Zeichen der Überaktivität zeigen.

Rekonstruktion des mittleren Ureters

Für den mittleren Ureter wird in den meisten Fällen die oben beschriebene Boari-Plastik oder die End-End-Anastomose gewählt. Sie folgt klassisch den Prinzipien der Ureterrekonstruktion (Tab. 1). Verbessern lässt sich das Outcome vor allem durch Umhüllung der Anastomose mit besser durchblutetem Gewebe wie Omentum oder Peritoneum. Da die End-End-Anastomose mit erhöhter Strikturrate vergesellschaftet ist, v. a. bei längeren HL-Strikturen, wurde in den letzten Jahren vermehrt der Einsatz anderer Materialien versucht. Immer mehr Erfahrung gibt es mit Mundschleimhautgrafts, die zumeist als Onlay in die Engstelle eingenäht werden.^{1,6}

Rekonstruktion des proximalen Ureters

Der proximale Ureter kann ebenso mittels End-End-Anastomose oder mittels Graft rekonstruiert werden. Durch die Nahebeziehung zur Niere stehen die Ureteropyelostomie („Nierenbeckenplastik“) und die Ureterocalicostomie zur Verfügung. Die klassische Technik nach Anderson-Hynes kann für diesen Fall auch durch andere Techniken wie die Foley-Y-V-Plastik, den Culp-DeWeerd Spiral Flap oder den vertikalen Scardino-Prince Flap ersetzt werden.³ Zusätzlich gewinnt man mit kompletter Mobilisierung der Niere und kaudaler Nephropexie nochmals einige Zentimeter für die hoffentlich spannungsfreie Rekonstruktion.

Sonderlösungen

Sollte es bei Rekonstruktion egal welcher Ursache oder Lokalisation wie auch

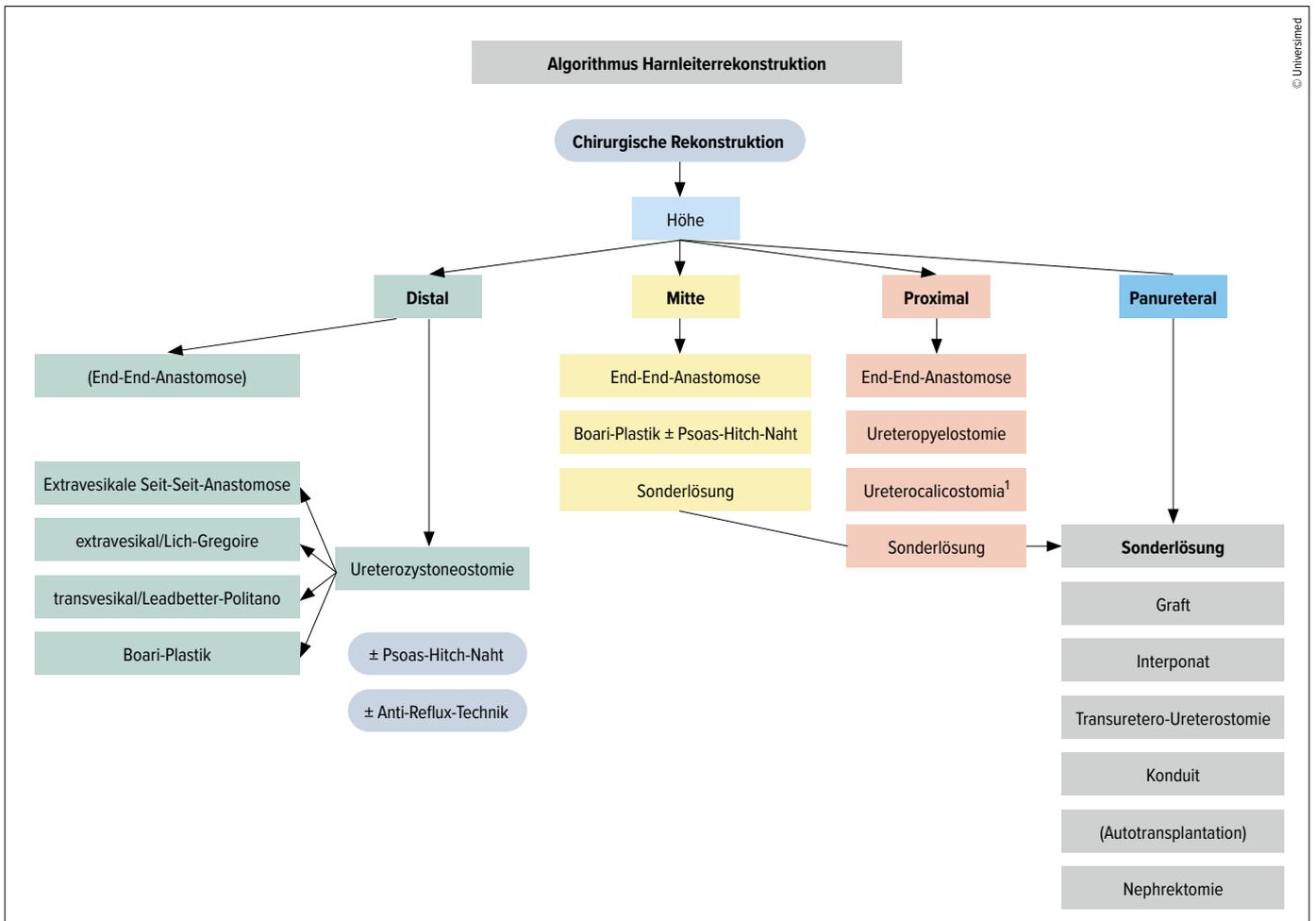


Abb. 3: Algorithmus zur Ureterrekonstruktion. Erklärung: distal = distal der Gefäßkreuzung, Mitte = Gefäßkreuzung bis 5 cm unterhalb des pyeloureteralen Übergangs, proximal = proximalen 5 cm des Ureters

bei der panureteralen Läsion nötig sein, stehen weitere Lösungen zur Verfügung.

Spezielle Lösungen stellen den Ersatz bzw. das Onlay mittels Mundschleimhautgraft oder Appendix, den Ersatz mittels Ileum oder seltener Dickdarm dar.

Das Durchziehen des kranken Ureters hinter dem Mesenterium und die Anastomose mit dem gesunden kontralateralen Ureter als Transuretero-Ureterostomie stellt ebenso eine Möglichkeit dar. Der am schwersten wiegende Nachteil im Falle des Versagens der Transuretero-Ureterostomie ist die konsekutive Schädigung des gesunden Ureters, daher wird die Technik meist bei großen onkologischen Operationen zur Verminderung weiterer Morbidität angewandt.

Als Alternative dazu kann ein an die Länge der Läsion angepasstes Darminterponat oder wahrscheinlich besser ein kompletter Ureter-Darmersatz gewählt werden. Am häufigsten wird hierfür Ileum gewählt, das als meist 15–20 cm langer, isoperistaltischer orientierter Ersatz für einen oder beide Ureteren verwendet wird. Das Interponat kann entweder proximal und distal an den oder die Ureteren oder als kompletter Ersatz direkt an das Nierenbecken und die Harnblase anastomosiert werden.¹

Weiters kann die Autotransplantation in die Fossa lumbalis mit Anastomose des Ureters bzw. direkt des Nierenbeckens mit der Harnblase erwogen werden. Aufgrund der deutlich erhöhten vaskulären Komplikationsrate wird dieses Verfahren im Vergleich zum Ileum-Interponat als Ultima Ratio angesehen, obwohl eine Auto- im Gegensatz zur Xeno-Transplantation natürlich keine Immunsuppression nach sich zieht. Dieses Verfahren wird erst dann eingesetzt, wenn ein solcher Ersatz nicht möglich oder gewünscht wird.⁶

Bei begleitender Blasenfunktionsstörung kann auch eine alternative Harnableitung mittels Konduit oder Pouch erfolgen. Vor allem nach Bestrahlung bietet sich hier für eine Harnableitung das Colon transversum an. Es liegt in der Regel außerhalb des ehemaligen Strahlenfeldes und ermöglicht eine problemlose Harnableitung auch bei sehr kurzen vitalen Restureteren.⁷

Bei Versagen jedweder anderen Therapie bzw. bei ungünstigem Nutzen-Risiko-Profil ist die Nephrektomie eine im klinischen Alltag und natürlich v. a. bei deut-



Abb. 4: Video zur transperitonealen roboterassistierten Seit-zu-Seit-Anastomose zwischen Harnblase und Harnleiter, Universitätsklinik für Urologie, Medizinische Universität Graz, zu sehen unter: www.universimed.com/at/article/urologie-andrologie/harnleiterrekonstruktion-272956

lich reduzierter Nierenfunktion der betroffenen Seite eine im Einzelfall sinnvolle Möglichkeit.

Minimal invasive Rekonstruktion

Die offene Ureterrekonstruktion wird wohl noch einige Zeit der am häufigsten genutzte Zugangsweg zur Ureterrekonstruktion sein.

Die robotisch assistierte Rekonstruktion bietet die Vorteile des geringeren Blutverlustes, des kürzeren Krankenhausaufenthaltes, der geringeren Schmerzen und der schnelleren Rückkehr in den Arbeitsalltag bei intraoperativ verbesserter Auflösung (Abb. 1).¹ Die Verfügbarkeit als auch die nicht immer einfach zu erlernenden chirurgischen Fähigkeiten werden diese Entwicklung noch etwas bremsen. Aus eigener Erfahrung ist die robotisch assistierte Rekonstruktion ein sehr elegantes Tool, um diese komplexen Situationen bei geringerer Morbidität zu meistern (Abb. 1).

Fazit

Ureterrekonstruktionen sind keine Anfängeroperationen der Urologie, jedoch werden sie vielfach und auch in Kooperation mit anderen Abteilungen benötigt. Die richtige Vorbereitung und Einschätzung der Situation sowie die Kenntnisse über die Möglichkeiten sind essenziell. Dabei gilt als Maxime jeglicher Form der geplanten „Schadensbehebung“ eine spannungsfreie Rekonstruktion. ■

Autoren:

OA Priv.-Doz. DD. **Maximilian Seles**

Prim. Univ.-Prof. Dr. **Sascha A. Ahyai**

Universitätsklinik für Urologie

Medizinische Universität Graz

E-Mail: maximilian.seles@medunigraz.at

■06

Literatur:

- 1 Gild P et al.: Adult iatrogenic ureteral injury and stricture—incidence and treatment strategies. *Asian J Urol* 2018; 5(2): 101-6
- 2 Hird AE et al.: Does prophylactic ureteric stenting at the time of colorectal surgery reduce the risk of ureteric injury? A systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2021; 23(5): 1060-70
- 3 Kitrey ND et al.: EAU Guidelines on Urological Trauma 2022. Abrufbar: <https://uroweb.org/guidelines/urological-trauma>
- 4 Ahn M, Loughlin KR: Psoas hitch ureteral reimplantation in adults—analysis of a modified technique and timing of repair. *Urology* 2001; 58(2): 184-7
- 5 Asghar AM et al.: Robotic ureteral reconstruction in patients with radiation-induced ureteral strictures: experience from the Collaborative of Reconstructive Robotic Ureteral Surgery. *J Endourol* 2021; 35(2): 144-50
- 6 Bilotta A et al.: Ureteral reconstruction for complex strictures: a review of the current literature. *Int Urol Nephrol* 2021; 53(11): 2211-9
- 7 Ahyai SA et al.: Harnableitung und Dickdarm: das Transversumconduit und der Transversumpouch. *Urol* 2012; 51: 937-46



Diagnostik und Therapieoptionen

Rezidivierende Anastomosenstriktur – was jetzt?

Die vesikourethrale Anastomosenstriktur ist eine postoperative Herausforderung nach radikaler Prostatektomie. Insbesondere Rezidive erfordern eine patientenorientierte und standardisierte Diagnostik und Therapie. Die individuellen Ziele sollten hierbei ausführlich mit den Patienten diskutiert werden, um (operative) Therapieoptionen und damit den Behandlungserfolg zu optimieren.

Die vesikourethrale Anastomosenstriktur (VUAS) ist eine herausfordernde Komplikation nach radikaler Prostatektomie. Sie stellt neben der Harninkontinenz und der erektilen Dysfunktion eine mittel- und langfristige behandlungsbedingte unerwünschte Nebenwirkung nach einer radikalen Prostatektomie zur Therapie eines Prostatakarzinoms dar.^{1,2} VUAS sind zudem mit doppelt so hohen Inkontinenzraten assoziiert.³ In der Regel tritt eine VUAS innerhalb der ersten 6 postoperativen Monate auf.^{4,5} Die mechanische Striktur bedingt langfristig Blasenentleerungsstörungen mit zunehmendem Restharn und dem damit einhergehenden Risiko für Harnwegsinfektionen und Harnverhalt bis hin zur Schädigung des oberen Harntraktes.

Von der VUAS ist die sogenannte Blasenhalstenose, die u. a. nach transurethralen desobstruktiven Operationen bei benigner Prostatahyperplasie auftreten kann, abzugrenzen, bei der noch ein Blasenhal vorhanden ist.⁶ Der Begriff der Harnröhrenstriktur sollte unbedingt vermieden werden. Er ist den Bereichen der Harnröhre vorbehalten, die vom Corpus spongiosum umgeben sind.⁶ Des Weiteren sind radiogen bedingte bulbo-membranöse Harnröhrenstrikturen, die im Rahmen der Radiotherapie des Prostatakarzinoms entstehen, abzugrenzen.⁷ Die terminologische Differenzierung ist nicht nur aufgrund der unterschiedlichen Ätiologie und anatomischen Situation sinnvoll, sondern auch aufgrund unterschiedlicher Rezidivraten, der Therapieoptionen und der entsprechenden funktionellen Ergebnisse notwendig.^{8–10}

Epidemiologie

In den letzten Jahrzehnten nahm die Prävalenz von VUAS ab. Retrospektive Datenbankanalysen zeigten 2007 eine Prävalenz von 8,4% nach offener retropubischer radikaler Prostatektomie, während in 2021 publizierten Analysen eine VUAS bei lediglich 3,6% der Operierten auftrat.^{3,4} Zudem wurde gezeigt, dass roboterassistierte laparoskopische radikale Prostatektomien mit geringeren Prävalenzen der VUAS assoziiert sind (0,2–1,6%).^{11,12} Radikale Salvage-Prostatektomien nach Versagen einer vorausgegangenen Radiotherapie sind hingegen mit einer höheren Prävalenz der VUAS assoziiert (22–40%).^{5,13,14}

KEYPOINTS

- Eine standardisierte Erhebung der Symptomatik und Lebensqualität sollte bei VUAS im Rahmen der diagnostischen Abklärung mittels „patient-reported outcome measurements“ evaluiert werden.
- Eine Therapie sollte – wenn möglich – auch bei VUAS-Rezidiven endoskopisch erfolgen.
- Eine offen-chirurgische oder robotisch assistierte laparoskopische Rekonstruktion kann bei endoskopischem Therapieversagen evaluiert werden.
- Eine Harninkontinenz tritt nach operativer Reanastomose in 69–100% auf. Mit den Patienten sollte daher ein zweizeitiges Konzept, im Sinne einer konsekutiven Implantation eines artifiziellen Sphinkters, besprochen werden.
- Die offen-chirurgische perineale Reanastomose sollte nur in ausgewiesenen Zentren erfolgen.
- Die Vesikostomie mit Mitrofanoff-Stoma oder Harnableitung mittels MAINZ-Pouch stellt die Ultima Ratio in komplexen Fällen dar.

Risikofaktoren

Zu den patientenbezogenen Risikofaktoren für VUAS nach radikaler Prostatektomie gehören u. a. Übergewicht, Rauchen, Diabetes mellitus sowie arterieller Hypertonus.¹⁵ Ebenso stellen eine vorausgehende transurethrale Desobstruktion (Resekti-

Checkliste: Diagnostisches Vorgehen bei vesikourethraler Anastomosenstriktur

- Anamnese
 - Miktionssituation
 - Kontinenzstatus
 - Voroperationen
 - Bisherige Therapien
 - Patientenwunsch
- „Patient-reported outcome measurements“ (PROM)
- ECOG-Status
- Körperliche Untersuchung
- PSA-Kontrolle
- Pad-Test
- Uroflowmetrie und Restharnbestimmung
- Miktionszystourethrografie (MCU) und retrograde Urethrografie (RUG)
- Urethrozystoskopie

Tab. 1: Checkliste diagnostisches Vorgehen

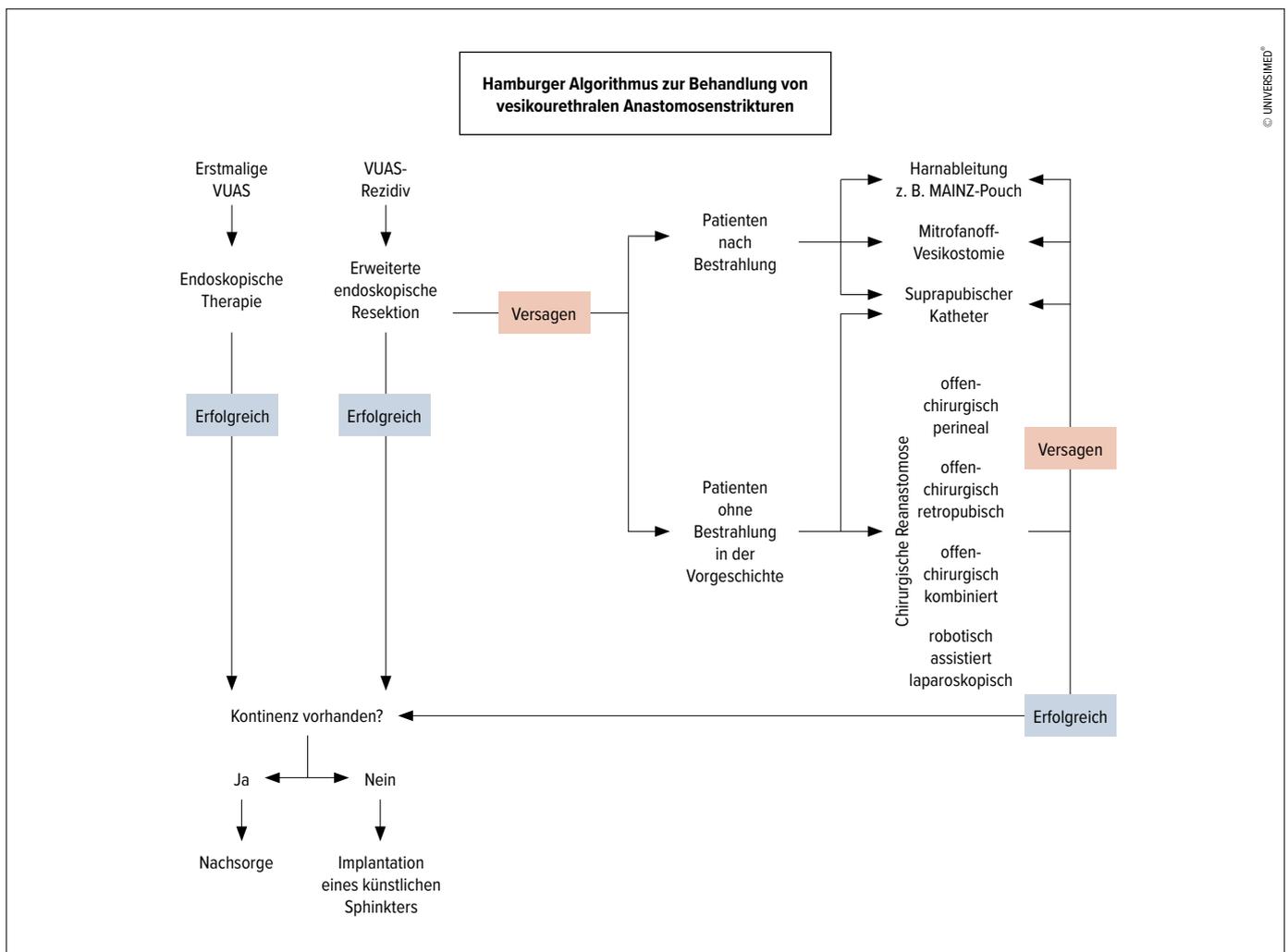


Abb. 2: Hamburger VUAS-Algorithmus zur Behandlung von vesikourethralen Anastomosenstrikturen; modifiziert nach Rosenbaum et al.²⁹

on/Enukleation) der Prostata und ein großes Prostatavolumen Risikofaktoren für die Ausbildung einer VUAS dar.^{15,16} Ein hoher Blutverlust, eine „auf Spannung“ genähte Anastomose sowie eine Kompression der Anastomose durch ein Hämatom oder eine Lymphozele sind intraoperative Risikofaktoren für eine VUAS.^{15,17,18} Im Gegensatz dazu ist neben einer roboterassistierten radikalen Prostatektomie auch eine fortlaufende Anastomosennaht mit einer geringeren Prävalenz assoziiert.^{3,19}

Diagnostisches Vorgehen

Das diagnostische Vorgehen ist in Tabelle 1 als Checkliste zusammengefasst. Die Anamnese sollte insbesondere Informationen zur Art, aber auch zur Anzahl der bisherigen Therapien und Voroperationen umfassen.²⁰ Zur Klinik der VUAS zählen

obstruktive Symptome wie ein abgeschwächter Harnstrahl, eine verlängerte Miktionsdauer sowie Restharn. Nach adjuvanter oder Salvage-Radiatio nach radikaler Prostatektomie treten zudem häufig eine Urge-Symptomatik und Pollakisurie mit oder ohne ungewolltem Urinverlust auf.

Zum Ausschluss eines Prostatakarzinomrezidivs sollte eine laborchemische Bestimmung des PSA-Wertes erfolgen. Zur Objektivierung der obstruktiven Symptomatik bzw. eines Urinverlusts sollten im nächsten Schritt eine Uroflowmetrie und Restharnbestimmung sowie ein Pad-Test durchgeführt werden. Mit einer kombinierten retrograden Urethrografie (RUG) und Miktionsurethrografie (MCU), wie Tabelle 1 zeigt, erfolgen die Verifizierung der VUAS sowie die Evaluation ihrer Länge, der genauen Lokalisation und des Ausmaßes.^{20,21} Präsphinkteräre und bulbäre

Harnröhrenstrikturen können hier differenzialdiagnostisch abgegrenzt werden. Neben der radiologischen Untersuchung wird empfohlen eine diagnostische Urethrozystoskopie empfohlen. Diese ermöglicht eine präzise Beurteilung des Sphinkters sowie des Ausmaßes (Durchgängigkeit des Lumens). Sollte dieser nicht passierbar sein, kann zur genaueren Beurteilung der Länge und des Ausmaßes der VUAS auch eine MCU und/oder eine antegrade flexible Urethrozystoskopie (z.B. über den suprapubischen Bauchdeckenkatheter-Kanal) erforderlich sein.

Darüber hinaus sollte mit PROMS („patient-reported outcome measurements“) neben der präoperativen Evaluation des Kontinenzstatus auch die aktuelle Lebensqualität des Patienten als Baseline vor einem operativen Eingriff erfasst werden.

Therapiestrategien

Endoskopische Therapie

Die Therapie einer VUAS beginnt in der Regel endoskopisch (Abb. 2).²² Als mögliche Therapien stehen die Harnröhrenbougieurung, die transurethrale Inzision oder Resektion der Anastomosenstriktur zur Auswahl.²³ Entscheidend bei der Therapieempfehlung (nach der Société Internationale d'Urologie [SIU] und der International Consultation on Urological Diseases [ICUD]) ist die Kategorisierung der Patienten nach Kontinenzstatus und bei Inkontinenz nach Durchgängigkeit der Harnröhre.²⁴ Bei kontinenten Patienten gilt das endoskopische Vorgehen – insbesondere die Harnröhrenbougieurung oder Inzision – als Erstlinientherapie. Bei Beteiligung der membranösen Harnröhre wird die Durchführung einer Harnröhrenbougieurung empfohlen.²¹

Im Rahmen einer Anastomoseninzision sollte an zwei Stellen inzidiert werden. Da in der Regel nur eine dünne Gewebsschicht zwischen Anastomose und Rektum vorliegt und somit ein erhöhtes Risiko für Rektumverletzungen oder Fistelbildungen besteht, sollte eine Inzision bei „6 Uhr“ vermieden werden.¹⁷ Die Erfolgsraten der transurethralen VUAS-Inzision liegen zwischen 37 % und 69%.^{9,25} Bei einem Rezidiv kann die Erfolgsrate der Inzision durch Injektion von Triamcinolon oder Mitomycin erhöht werden.^{26,27} Allerdings sollten die Komplikationen und Risiken nicht außer Acht gelassen werden, die von einer möglichen rektourethralen Fistelbildung bis hin zur Blasennekrose mit der Notwendigkeit einer Zystektomie reichen können.²⁸ Dies macht eine wohl überlegte Kosten-Nutzen-Analyse dieser Therapiestrategie nötig.

Bei bereits inkontinenten Patienten wird die endoskopische Therapie nur bei vorhandener Durchgängigkeit der Harnröhre empfohlen.²⁴ Bei vollständiger Harnröhrenobliteration sollten dagegen zunächst die Anlage eines suprapubischen Bauchdeckenkatheters und im Verlauf eine offene operative Rekonstruktion erfolgen.²⁴

Die Entscheidung, welche Therapie die passende ist, ist grundsätzlich vom Gesundheitszustand des Patienten abhängig. Ist eine endoskopische oder offen-chirurgische Therapie aufgrund des Alters und/oder Komorbiditäten schwierig umzusetzen, so stellen eine intermittierende Harnröhrenbougieurung bzw. eine dauerhafte transurethrale oder suprapubische Katheterableitung ebenfalls valide Therapieoptionen dar. Eine entsprechende Aufklärung des Patienten über die individuellen Ziele und die Lebensqualität sind für den Therapieerfolg entscheidend.

Offen-chirurgische Therapie

Jede endoskopische Therapie geht mit dem Risiko für ein Rezidiv einher. Nach drei frustranen endoskopischen Versuchen sollte mit dem Patienten eine offen-chirurgische Rekonstruktion diskutiert werden.²⁹ Bei komplexeren Fällen, beispielsweise bei vorbestrahlten Patienten, ist die Überlegung einer Harnableitung ebenfalls möglich.³⁰ Für die offen-chirurgische Rekonstruktion gibt es derzeit drei unterschiedliche Herangehensweisen, die alle zum zufriedenstellenden Ergebnis zeigen: die retropubische, die perineale und die kombiniert retropubisch-perineale Anastomosenrekonstruktion.^{21,31-35} Mittlerweile werden die o. g. Optionen zudem durch die robotisch assistierte Rekonstruktion ergänzt.^{36,37}

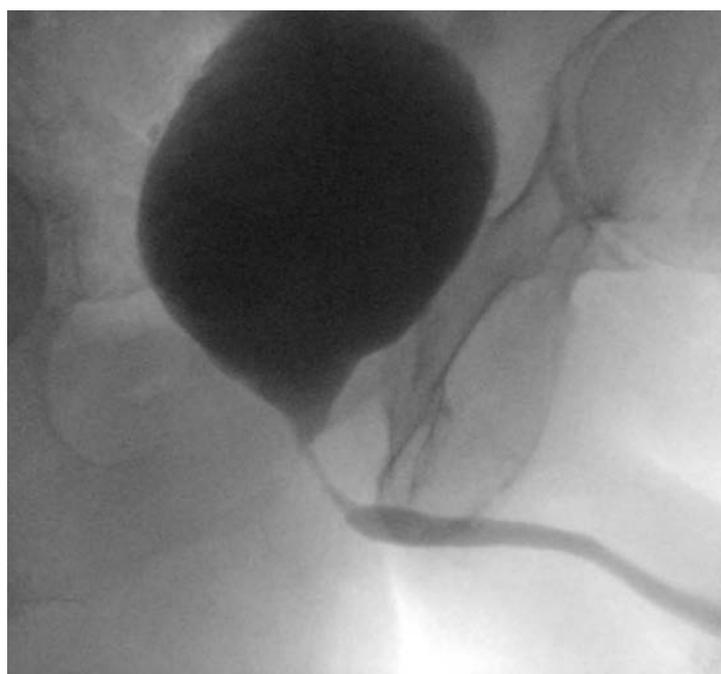


Abb. 3: Röntgenologisch gesicherte (kombinierte retrograde Urethrografie und Miktionszystourethrografie) vesiko-urethrale Anastomosenstriktur

Retropubischer Zugang

Beim retropubischen Zugang (retropubische Reanastomose) wird über eine mediane Bauchlaparotomie die Anastomose freipräpariert und die gesamte Narbe daraufhin reseziert.³¹ Im Anschluss erfolgt eine Reanastomosierung zwischen Blase und Urethra, ähnlich wie bei einer Prostataktomie. Die Erfolgsraten liegen insgesamt bei 60% und können auf 95% erhöht werden, wenn bei Auftreten eines Rezidivs nach offen-chirurgischer Rekonstruktion eine endoskopische Therapie erfolgt.³¹

Perinealer Zugang

Beim perinealen Zugang (perineale Reanastomose) erfolgt in extremer Steinschnittlage (nicht alle Patienten sind hierfür geeignet) die Freilegung der Urethra durch einen halbmondförmigen perinealen Schnitt. Zur Protektion des Rektums sollte die Mobilisation unter digitaler rektaler Führung erfolgen. Nach vollständiger Freilegung der Harnröhre und der Anastomose wird die Narbe vom Harnröhrenlumen beginnend bis in das gesunde vitale Gewebe exzidiert. Ein transurethraler Katheter dient zur besseren Orientierung und Identifizierung des distalen Endes der gesunden Urethra. Die anteriore Harnröhre wird nun spatuliert und unter Sicht mit Einzelknopfnähten an die Blase anastomosiert. Wichtig für eine spannungsfreie Anastomose ist daher die vorherige ausreichende Mobilisation der Urethra.

Die Erfolgsraten hierbei liegen bei rund 90%.^{32,33} Im Vergleich zum retropubischen Zugang ist der perineale Zugang mit weniger abdominalen Komplikationen (z. B. Darmverletzungen) assoziiert, da ein erneuter abdominaler Zugang und damit der Zugang über ein voroperiertes Operationsgebiet vermieden werden.

Nach einer transperinealen Rekonstruktion werden alle Patienten inkontinent, wenn sie dies nicht bereits vorher gewesen sind.³³ Bei retropubischen und robotisch assistierten Eingriffen liegt die Kontinenzrate dagegen bei 18–31% der Operier-

ten.^{31,37} Die perineale Reanastomose ist ein komplexer Eingriff.²¹ Er gehört in die Hände erfahrener und in entsprechenden Zentren praktizierender Urolog*innen.²⁹

Trotz der Vorteile gegenüber den bisher genannten chirurgischen Therapieoptionen ist die perineale Rekonstruktion bei vorbestrahlten Patienten nicht zu empfehlen.^{29,38} Vorbestrahltes Gewebe ist brüchiger und vernarbter. Zudem geht eine vorangegangene Bestrahlung mit einer verminderten Wundheilungskapazität einher, was zu Nekrosen des Harnröhren-gewebes führen kann. Stattdessen sollte bei ausreichendem Blasen-volumen eine kontinente Vesikostomie nach Mitrofanoff mit oder ohne Blasen-augmentation erwogen werden.^{29,39} Diese zeigt insgesamt moderate Erfolgsraten. Sind die Patienten zudem inkontinent, sollte neben der Vesikostomie ein perinealer Blasen-hals-verschluss durchgeführt werden.³⁹ Bei Vorbestrahlten kann sich dies jedoch als eine Herausforderung darstellen, sodass in diesen komplexeren Fällen eine Harnableitung z. B. mit MAINZ-Pouch diskutiert werden kann.³⁰

Alle Patienten sollten vor einer endoskopischen oder chirurgischen Intervention über das hohe Risiko einer postoperativen Inkontinenz aufgeklärt werden.³³ Die Inkontinenz kann – im Sinne eines zweizeitigen Therapiekonzeptes – durch die Implantation eines artifiziellen Sphinkters nach einer Rekonvaleszenz von mindestens 3 bis 6 Monaten und Rezidivfreiheit behandelt werden.^{35,40}

Autoren:

Dr. med. **Carolin Siech**

Quynh Chi Le

Priv.-Doz. Dr. med. **Luis Kluth**, F.E.B.U.

Klinik für Urologie

Universitätsklinikum Frankfurt

Johann-Wolfgang Goethe Universität

Frankfurt am Main, Deutschland

E-Mail: Luis.Kluth@kgu.de

■06

Literatur:

1 Potosky AL et al.: Five-Year Outcomes After Prostatectomy or Radiotherapy for Prostate Cancer: The Prostate Cancer Outcomes Study. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2004; 96(18): 1358-67 **2** Sooriakumaran P al. Erectile Function and Oncologic Outcomes Following Open Retropubic and Robot-assisted Radical Prostatectomy: Results from the LAParoscopic Prostatectomy Robot Open Trial. Eur Urol 2018; 73(4): 618-27

3 Modig KK et al. Vesicourethral Anastomotic Stenosis After Open or Robot-assisted Laparoscopic Retropubic Prostatectomy—Results from the Laparoscopic Prostatectomy Robot Open Trial. European Urology Focus. 2021; 7(2): 317-24 **4** Elliott Sean P et al. Incidence of Urethral Stricture After Primary Treatment for Prostate Cancer: Data From CaPSURE. J Urol 2007; 178(2): 529-34 **5** Veerman H et al. Surgical and Functional Outcomes of Bladder Neck Incision for Primary Vesico-Urethral Anastomosis Stricture after Robot-assisted Radical Prostatectomy are Influenced by the Presence of Pre- or Postoperative Radiotherapy. Urology. 2022; 166: 216-22 **6** Latini JM et al.: SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: Epidemiology, Etiology, Anatomy, and Nomenclature of Urethral Stenoses, Strictures, and Pelvic Fracture Urethral Disruption Injuries. Urology. 2014; 83(3, Supplement): S1-S7 **7** Vetterlein MW et al. Buccal mucosal graft urethroplasty for radiation-induced urethral strictures: an evaluation using the extended Urethral Stricture Surgery Patient-Reported Outcome Measure (USS PROM). World J Urol 2020; 38(11): 2863-72 **8** Kranz Z et al.: Differences in Recurrence Rate and De Novo Incontinence after Endoscopic Treatment of Vesicourethral Stenosis and Bladder Neck Stenosis. Front Surg 2017; 4; www.frontiersin.org/articles/10.3389/fsurg.2017.00044 **9** Pfalzgraf D et al.: Vesico-urethral anastomotic stenosis following radical prostatectomy: a multi-institutional outcome analysis with a focus on endoscopic approach, surgical sequence, and the impact of radiation therapy. World J Urol 2021; 39(1): 89-95 **10** Rosenbaum CM et al. Contemporary Outcomes after Transurethral Procedures for Bladder Neck Contracture Following Endoscopic Treatment of Benign Prostatic Hyperplasia. J Clin Med 2021; 10(13) **11** Carlsson S et al. Surgery-related Complications in 1253 Robot-assisted and 485 Open Retropubic Radical Prostatectomies at the Karolinska University Hospital, Sweden. Urology 2010; 75(5): 1092-7 **12** Parihar JS et al.: Bladder neck contracture-incidence and management following contemporary robot assisted radical prostatectomy technique. Prostate Int 2014; 2(1): 12-8 **13** Corcoran NM et al.: Salvage prostatectomy post-definitive radiation therapy: The Vancouver experience. Can Urol Assoc J 2013; 7(3-4): 87-92 **14** Heidenreich A et al.: Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. Eur Urol 2010; 57(3): 437-3 **15** Borboroglu PG et al. Risk factors for vesicourethral anastomotic stricture after radical prostatectomy. The Chief, Bureau of Medicine and Surgery, Navy Department, Washington, D.C., Clinical Investigation Program, sponsored this report S99-070 as required by NSHSBETHINST 6000.41A. The views expressed in this article are those of the authors and do not reflect the official policy or position of the Department of the Navy, Department of Defense, or the United States Government. Urology. 2000; 56(1): 96-100 **16** Moul J et al.: Preoperative and operative factors to predict incontinence, impotence and stricture after radical prostatectomy. Prostate Cancer Prostatic Dis 1998; 1(5): 242-9 **17** Browne BM, Vanni AJ. Management of Urethral Stricture and Bladder Neck Contracture Following Primary and Salvage Treatment of Prostate Cancer. Curr Urol Rep 2017; 18(10): 76 **18** Metcalfe PD et al.: Bladder outlet obstruction: progression from inflammation to fibrosis. BJU Int 2010; 106(11): 1686-94 **19** Albinini S et al.: The Single-Knot Running Vesicourethral Anastomosis after Minimally Invasive Prostatectomy: Review of the Technique and Its Modifications, Tips, and Pitfalls. Shinohara K, ed. Prostate

Cancer. 2016; 2016: 1481727 **20** Vetterlein MW et al.: Surgical Reconstruction of Posterior Urethral Complications Following Prostate Cancer Treatments. In: Martins FE, Kulkarni SB, Köhler TS, eds. Textbook of Male Genitourethral Reconstruction. Springer International Publishing; 2020: 303-317 **21** Mundy AR, Andrich DE: Posterior urethral complications of the treatment of prostate cancer. BJU Int 2012; 110(3): 304-25 **22** Summerton DJ et al.: EAU Guidelines on Iatrogenic Trauma. Eur Urology 2012; 62(4): 628-39 **23** Wessells Hunter et al.: Male Urethral Stricture: American Urological Association Guideline. J Urol 2017; 197(1): 182-90 **24** Herschorn S et al.: SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: Posterior Urethral Stenosis After Treatment of Prostate Cancer. Urology 2014; 83(3, Supplement): S59-S70 **25** LaBosiere Joseph R et al.: Endoscopic Treatment of Vesicourethral Stenosis after Radical Prostatectomy: Outcomes and Predictors of Success. J Urol 2016; 195(5): 1495-500 **26** Eltahawy E et al.: Management of recurrent anastomotic stenosis following radical prostatectomy using holmium laser and steroid injection. BJU Int 2008; 102(7): 796-8 **27** Vanni Alex J et al.: Radial Urethrotomy and Intralesional Mitomycin C for the Management of Recurrent Bladder Neck Contractures. J Urol 2011; 186(1): 156-60 **28** Redshaw Jeffrey D et al.: Intralesional Injection of Mitomycin C at Transurethral Incision of Bladder Neck Contracture May Offer Limited Benefit: TURNS Study Group. J Urol 2015; 193(2): 587-92 **29** Rosenbaum CM et al.: Contemporary Management of Vesico-Urethral Anastomotic Stenosis After Radical Prostatectomy. Frontiers in Surgery. 2020; 7. www.frontiersin.org/articles/10.3389/fsurg.2020.587271 **30** Riedmiller H, Kocot A. The devastated bladder outlet: treatment options. Current Opinion in Urology. 2015; 25(4): 352-6 **31** Pfalzgraf Daniel et al.: Open Retropubic Reanastomosis for Highly Recurrent and Complex Bladder Neck Stenosis. J Urol 2011; 186(5): 1944-7 **32** Reiss CP et al.: Transperineal reanastomosis for the treatment for highly recurrent anastomotic strictures as a last option before urinary diversion. World J Urol 2014; 32(5): 1185-90 **33** Schuettfort VM et al.: Transperineal reanastomosis for treatment of highly recurrent anastomotic strictures after radical retropubic prostatectomy: extended follow-up. World J Urol 2017; 35(12): 1885-90 **34** Simonato A et al.: Two-Stage Transperineal Management of Posterior Urethral Strictures or Bladder Neck Contractures Associated with Urinary Incontinence after Prostate Surgery and Endoscopic Treatment Failures. Eur Urol 2007; 52(5): 1499-504 **35** Theodoros C et al.: Abdomino-perineal repair of recurrent and complex bladder neck-prostatic urethra contractures. Eur Urol 2000 38(6): 734-40; discussion 740-1 **36** Capibaribe DM et al.: Robotic approach to vesicourethral anastomotic stenosis and resection of remaining prostate after radical prostatectomy. 2023; 49(1) **37** Kirshenbaum EJ et al.: Patency and Incontinence Rates After Robotic Bladder Neck Reconstruction for Vesicourethral Anastomotic Stenosis and Recalcitrant Bladder Neck Contractures: The Trauma and Urologic Reconstructive Network of Surgeons Experience. Urology 2018; 118: 227-33 **38** Martins FE et al.: Devastated Bladder Outlet in Pelvic Cancer Survivors: Issues on Surgical Reconstruction and Quality of Life. J Clin Med 2021; 10(21): 4920 **39** Spahn M et al.: Last Resort in Devastated Bladder Outlet: Bladder Neck Closure and Continent Vesicostomy—Long-term Results and Comparison of Different Techniques. Urology 2010; 75(5): 1185-92 **40** Anger JT et al.: Anastomotic contracture and incontinence after radical prostatectomy: a graded approach to management. J Urol 2005; 173(4): 1143-6



Liebe Mitglieder der ÖGU, zuallererst wünsche ich Ihnen ein gutes Jahr 2023!

Folgende Aktivitäten des ÖGU-Vorstandes sind mit Jahresbeginn u. a. auf der Agenda:

Es laufen momentan Verhandlungen bezüglich des „neuen“ ÖGU-Sekretariats. Bei einem vorliegenden Angebot sind noch die Anforderungen und Leistungen unserer täglichen Ansprüche an dieses Head Office zu definieren. Dies zum einen mit Blick auf eine gute Kosten-Nutzen-Effizienz und zum anderen mit einem Potenzial der Weiterentwicklung der Gesellschaft in den nächsten Jahren.

Die Modifikation der Herausgeberschaft des Journals „ÖGU-Aktuell“ steht kurz vor dem Abschluss. Die ÖGU Aktuell ist das offizielle Organ der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie, und dabei wird der aktuelle ÖGU-Präsident nun zukünftig als zusätzlicher 3. Herausgeber mitfungieren.

In der letzten Vorstandssitzung berichtete Doz. M. Özsoy, der neue Präsident des Berufsverbandes der Österreichischen Urologen (BVU), über die Ärztesgesetz-Novelle 2022, die im Nationalrat nun beschlossen wurde. Sofern nun sämtliche Bundesländer dem zustimmen, würden die darin festgelegten Bestimmungen rückwirkend mit 01.01.2023 in Kraft treten. Unter anderem uns betreffend ist § 8, Abs 4, 1.Satz, der wie folgt lautet soll: „Soweit es mit der Erreichung des Ausbildungszieles vereinbar ist, kann jeweils ein Teil der Sonderfach-Grundausbildung sowie der Sonderfach-Schwerpunktausbildung bis zu einer in der Verordnung gemäß § 24 Abs. 1 festzulegenden

Dauer von insgesamt höchstens 24 Monaten in Lehrpraxen oder Lehrgruppenpraxen niedergelassener Fachärztinnen/Fachärzte oder in Lehrambulatorien absolviert werden.“

Dass die Lehrpraxis im Rahmen der Facharzt Ausbildung Urologie von jungen Kollegen im Rahmen der Ausbildung auch gewünscht wird, steht wohl nicht mehr zur Diskussion. Nun wird es einen gesetzlichen Rahmen geben, und es liegt an uns, an Konzepten zu arbeiten, wie z. B. Rotationen oder duale Ausbildung, mit Dienst im Spital während der Ausbildung in Lehrpraxis.

Abschließend kann ich Ihnen bestätigen, dass die umfangreichen Programmplanung der 49. Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie und der Bayerischen Urologenvereinigung, vom 4.–6. Mai 2023 im Design Center in Linz, auf Hochtouren laufen. Es lohnt sich für Sie alle, an diesem Kongress teilzunehmen – versprochen.

Bleiben Sie bei Gesundheit, und auch wenn uns Covid wahrscheinlich nicht mehr sonderlich einschränkt, es gibt genügend andere Virusvarianten, die unseren beruflichen Alltag in Zukunft einschränken werden.

Ihr

Steffen Krause

Präsident der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie

■06

TERMINE

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 Urolithiasis

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 2023

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

Informationen: www.uro.at



Anekdote über das Leben

Warum Träume der stärkste Ansporn sind

Im folgenden Beitrag teilt Prim. Univ.-Prof. Dr. Shariat, Leiter der Abteilung für Urologie an der Medizinischen Universität Wien, mit, warum er seinen Student*innen und jungen Ärzt*innen rät, ihren Träumen anstatt monetären Werten nachzujagen.

Seit ich nach Wien gekommen bin, höre ich immer wieder, dass wir Ärzt*innen zu wenig für das bezahlt werden, was wir tun. Das ist eine Realität: Wir werden zu wenig bezahlt für das Fachwissen, das wir uns mühsam durch stundenlanges Lernen und Arbeiten angeeignet haben, für die Investitionen, die wir getätigt haben, wie z. B. weniger Urlaub und Familienzeit, und für die Verantwortung, die wir jeden Tag bei der Entscheidungsfindung für das Wohl unserer Patient*innen tragen.

Die Folge ist, dass viele von uns Zweitjobs annehmen, was häufig dazu führt, dass sie in einen Trott geraten und versuchen, so viel Geld wie möglich zu verdienen. Verstehen Sie mich nicht falsch: Geld ist eine fantastische Ressource, aber ich beobachte, dass viele Menschen in die Geldfalle tapen, anstatt das zu tun, was sie erfüllt.

Da ich das Glück hatte, sowohl Reichtum als auch Armut zu erleben, habe ich auf meinem Weg einige Lektionen gelernt. Wem es gelingt, seine Träume zu verwirklichen, anstatt ausschließlich dem Geld hinterherzujagen, der wird neue Ebenen des Erfolgs erreichen.

Blickt man sich auf den Straßen um, sieht man viele Menschen, die gut essen, schicke Autos fahren und sich gut kleiden. Was verborgen bleibt, ist, wie sie sind, wenn sie nach Hause kommen. Leider erwecken Plattformen wie Instagram leicht den Eindruck, dass die anderen ein tolles Leben führen – ich sage es nur ungern, aber das ist nicht der Fall: Die meisten von uns sind chronisch unglücklich. Dieses chronische Unglück ist aus meiner Sicht kein allzu schwerwiegendes Problem, denn diese Situation wäre einfach und unkompliziert zu ändern. Dies kann jedoch nur gelingen, wenn Sie offen sind und Ihren Geist im Laufe der Zeit persönlich weiterentwickelt haben, zum Beispiel indem Sie ihn mit hochwertigen Ideen und Inhalten gefüttert haben. Deshalb rate ich meinen Student*innen

und jungen Ärzt*innen, nicht dem Geld hinterherzujagen, sondern vielmehr ihren Traum zu verfolgen. Nachfolgend stelle ich die Argumente vor, die ich verwende, um das Herz und den Verstand unserer Zukunft – der jungen Menschen – zu öffnen. Dabei ist mir klar, dass die Aufzählung sicherlich nicht vollständig ist, sondern lediglich einen Versuch darstellt.

Wer seinen Traum verfolgt, wird mit Erfolg belohnt

Wenn man seinen Traum verwirklicht, bekommt man automatisch Geld. Wenn Ihnen etwas sehr am Herzen liegt (wie ein Traum) und Sie alles dafür geben, werden Sie irgendwann Erfolg haben.

Und wissen Sie was? Wenn Sie Erfolg haben, schaffen Sie einen Wert für andere Menschen und dieser Wert kann leicht zu Geld werden. Der schnellste Weg, an Geld zu kommen, ist, zu vergessen, wie man es verdient, und darüber nachzudenken, wie man es schaffen kann. Um Geld zu schaffen, braucht man einen großen Traum (etwas, für das man eine Leidenschaft hat) und die Überzeugung, dass man es erreichen kann. Die Fähigkeiten zur Verwirklichung des Traums kann man sich aneignen, sie sind also nicht von vornherein eine Notwendigkeit. Wenn Sie jetzt denken, dass ich es mir zu einfach mache, entgegen ich, dass ich dieses Prinzip lebe. Ich war immer der Überzeugung, dass Erfolg einfach ist. Wesentlich ist, einen Entschluss zu fassen, mit der Umsetzung zu beginnen und parallel dazu jeden Tag an seinem Verstand zu arbeiten.

Geld kann so schnell verschwinden, wie es gekommen ist

Eine Sache, die ich an Geld liebe, ist, dass es zeigt, wer die Menschen wirklich sind. Wenn Sie nicht die Überzeugung und die Einstellung haben, Mehrwert zu schaffen, ist das Risiko hoch, selbst nach einem

Lottogewinn alles wieder zu verlieren. Wenn man aber einmal dadurch Geld verdient hat, dass man einen Traum (auf die richtige Art und Weise) verwirklicht hat, kann man, selbst wenn man alles verliert, das Verlorene wieder aufbauen, indem man neuerlich seiner Leidenschaft folgt. Der Wiederaufbau aus dem Nichts ist dann nicht so schwer, weil man weiß, was man dafür tun muss, und alles, was man tun muss, ist, wieder das zu tun, was man liebt.

Es ist ein seltsames Gefühl, wenn man Menschen sieht, die ihr Vermögen verloren haben, da dies sehr schnell passieren kann. Man sollte sich daher immer auf seinen Traum konzentrieren. Alles andere wird sich von selbst ergeben.

Ein Ziel zu erreichen, fühlt sich fantastisch an

Eines ist klar: Reichtum allein ist nicht erfüllend, da es nie genügend Geld gibt. Auf einen Traum hinzuarbeiten, fühlt sich jedoch großartig an, und wenn man jeden Meilenstein erreicht, ist man erfüllter als in seinen kühnsten Träumen. Plötzlich stellt sich Erfolg bei etwas ein, das Ihr Lebenswerk sein könnte. Wenn Ihr Traum zu Ihrer Lebensaufgabe wird, gibt Ihnen das ein Gefühl von Bedeutung. Kein Geldbetrag könnte das. Kennen Sie Personen, die wütend sind und viel Geld haben und denen es Befriedigung verschafft, wenn sie es ausgeben? Und haben Sie bemerkt, dass diese aber kurz darauf wieder wütend sind? Wir alle haben das schon erlebt, denn das ist es, was Geld mit uns machen kann, wenn wir es zulassen. Damit will ich nicht sagen, dass man es vergessen oder verschwenden soll, man sollte es nur nicht in den Mittelpunkt stellen.

Geld verschafft Ihnen nicht unbedingt unvergessliche Erlebnisse

Mit viel Geld kann man sich durchaus gut fühlen, aber nicht unbedingt unver-

gessliche Erlebnisse genießen. Ja, man kann Urlaube und sogar Abenteuer kaufen, aber Sie werden schnell feststellen, dass die Menschen, mit denen Sie zusammen sind, viel wichtiger sind als das Ereignis selbst. Etwas so einfaches wie eine „Dinnerparty“ kann der beste Abend Ihres Lebens werden: nicht wegen der Kosten, sondern wegen der großartigen Menschen und der Geschichten, die Sie teilen. Außerdem fehlt bezahlten Erlebnissen oft der Sinn und das Ziel, denn Geld allein kann das nicht leisten. Im Gegenteil, es kann sein, dass man Erlebnisse kauft, die auf den ersten Blick perfekt erscheinen – bis man am Ende feststellt, dass es doch nicht so toll war und man etwas Ähnliches schon einmal gemacht hat.

Jeder Traum fordert Opfer

Man kann nicht alles haben: Wenn ein Bereich floriert, können andere absterben. Ein wichtiges Naturgesetz besagt, dass nicht alle Bereiche des Lebens immer zu 100 Prozent gedeihen können. Wenn Sie die Person mit den dicken Muskeln auf der Straße sehen, denken Sie daran, dass sie all ihre Zeit und Energie in diesen Aspekt ihres Lebens gesteckt hat, während andere Bereiche keine Fortschritte gemacht haben. Was Sie vordergründig nicht sehen können, ist, dass die Person vielleicht keine intime Beziehung hat, dass sie vielleicht keine Ersparnisse hat, dass sie vielleicht sehr ungesund lebt, dass ihre Karriere viel-

leicht ins Stocken gerät oder dass ihr Auto kaputt ist. Wir können viele Dinge, die sich hinter den Kulissen abspielen, nicht sehen, aber ich kann Ihnen garantieren, dass die Person mit den Muskeln aus meinem Beispiel etwas für ihren perfekten Körper aufgeben musste.

Wie viel würden Sie für Ihren eigenen Traum aufgeben?

Wenn Sie also einen Traum verfolgen, denken Sie daran, dass es Bereiche in Ihrem Leben geben kann, die nicht wachsen werden. Sie müssen bereit sein, diese Opfer zu bringen. Der Grund, warum ich Ihnen das alles erzähle, ist, dass es mit dem Geld so ist wie mit der optimal trainierten Person: Es ist ein Bereich im Leben eines Menschen, der gut laufen kann, aber das ist bedeutungslos, wenn alle anderen Bereiche kläglich scheitern.

Konzentrieren Sie sich daher auf Ihren Traum, fördern Sie die Bereiche Ihres Lebens, die von Bedeutung sind. Die „Geldsache“ kann all dies miteinander verbinden, wenn Sie schließlich Ihr Ziel erreichen – vorausgesetzt Ihr Ziel bringt Ihnen Geld.

Der Geldstatus ist bedeutungslos

Vergessen Sie nicht, dass Ihr Geldstatus in vielen Fällen bedeutungslos ist und dass es die Menschen nicht interessiert, wie viel Geld Sie verdient haben. Wenn Richard Branson einen Raum betritt, sind die Leute von den vielen Träumen beeindruckt, die

er verwirklicht hat, und nicht von seinem Geld. Es sind die scheinbar unmöglichen Herausforderungen, die er bewältigt hat, die Person, die er geworden ist, und die Art, wie er etwas von dem zurückgibt, was ihn erfolgreich gemacht hat. Je mehr Sie Ihre Aufgaben erfüllen, je mehr Sie das Unmögliche erreichen, je mehr Sie davon besessen sind, Werte zu schaffen, desto höher wird Ihr sozialer Status sein.

Gehen Sie in eine Bar und rufen Sie allen zu, dass Sie zehn Millionen Euro auf Ihrem Bankkonto haben – niemand wird sich umdrehen. Gehen Sie in dieselbe Bar und erzählen Sie den Leuten, dass Sie gerade auf dem Mond spaziert sind, und die Leute werden sich auf ihre Stühle stellen und Ihnen zjubeln.

Ich hoffe, dass ich mit diesen Gedanken einen Impuls setzen und Sie dafür gewinnen konnte, gemeinsam mit mir darüber nachzudenken, wie wir unsere Generation, aber auch die Jüngeren, die uns nachfolgen, dazu ermächtigen können, glücklicher und erfüllter bei dem zu sein, was sie tun.

In diesem Sinn bedanke ich mich fürs Lesen und freue mich auf Ihr Feedback. ■

Autor:

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

Leiter der Universitätsklinik für Urologie,

Medizinische Universität Wien

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

■06

12. Kontinenz-Fachmeeting Kärnten



Medizinische
Kontinenzgesellschaft
Österreich

MKÖ Landesstellenteam Kärnten



Donnerstag | 30. März 2023 | 19:00 – 21:00 Uhr

Beginn 19:00 Uhr • Come together 18:30 Uhr

Gemeinschaftshaus „Freiraum“ im Klinikum Klagenfurt | Feschnigstrasse 11 | 9020 Klagenfurt

Online-Anmeldung erbeten bis Montag, 27.03.2023 unter
kontinenzgesellschaft.at/stammtisch_anmeldung.htm

Experten im Gespräch



Prostatakarzinom

Stellungnahmen und fundierte Meinungen zu aktuellen medizinischen Fachthemen

Enzalutamid bei ...

Prostatakarzinom: welche Therapie für welchen Patienten?

Enzalutamid wird nicht nur von den EAU-Guidelines in vier Indikationen beim Prostatakarzinom empfohlen, sondern auch Netzwerkmetaanalysen zeigen, dass Enzalutamid Vorteile für Patienten hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) bringt. Die Rate der unerwünschten Ereignisse ist ähnlich wie bei ADT allein. Enzalutamid ist einfach anwendbar und in der Nachsorge gut von Patienten akzeptiert.

Enzalutamid ist als einzige orale Therapie in den vier Indikationen metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom (mHSPC), Hochrisiko nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (nmCRPC), asymptomatisches/leicht symptomatisches metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC) und Post-Chemo-mCRPC zugelassen und von den EAU-Guidelines empfohlen.¹ Für Enzalutamid + Androgendeprivationstherapie (ADT) liegen als einzigem Lutamid beim mHSPC zwei voneinander unabhängige, randomisierte Phase-III-Studien (ARCHES^{2,3} und ENZAMET⁴) vor. Enzalutamid + ADT konnte in beiden Studien einen Vorteil im Vergleich zu einer ADT alleine^{2,3} und ADT + nonsteroidaler Antiandrogentherapie (wie Bicalutamid)⁴ hinsichtlich des OS zeigen. Beide Studien zeigten, dass bei gleichzeitiger Schmerzfreiheit und verzögerter Verschlechterung mehrerer Lebensqualitätsparameter die hohe anfängliche Lebensqualität unter der Enzalutamid-Therapie erhalten blieb.^{5,6}

Es gibt keine prospektive Phase-III-Studie, in der die Wirksamkeit der neuen hormonellen Therapien (NHT) miteinander verglichen wurde. Netzwerkmetaanalysen können jedoch dabei helfen, Informationen zum Einsatz – welche NHT bei welchem Patienten am besten ist – zu erhalten. Dazu werden die Kontrollarme der verschiedenen Studien „normalisiert“.⁷

Laut einer Studie von Mori et al.⁷, einer Netzwerkmetaanalyse, in der Enzalutamid, Abirateron, Apalutamid und Docetaxel miteinander verglichen wurden, ist Enzalutamid + ADT für Patienten mit „Low volume“-mHSPC hinsichtlich des OS und des progressionsfreien Überlebens die

beste Therapieoption. Mit Blick auf die Verträglichkeit war keine NHT im Vergleich zu ADT mit einem höheren Risiko für Toxizitäten assoziiert. Dies traf auf alle Nebenwirkungen, Nebenwirkungen vom Grad ≥ 3 sowie schwere Nebenwirkungen zu.⁷

Laut der Netzwerkmetaanalyse von Sathianathen NJ et al.⁸ ist Enzalutamid + ADT mit einer berechneten Wahrscheinlichkeit von 76,9 % die bevorzugte Therapie, um das OS bei mHSPC zu verlängern. Das Mortalitätsrisiko unter Enzalutamid wurde in der Netzwerkmetaanalyse⁸ im Vergleich zu ADT alleine um 47 % reduziert. In der Subgruppe mit „Low volume“-Erkrankung zeigte in dieser Netzwerkmetaanalyse⁸ nur Enzalutamid einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber ADT alleine.

Video-Interviews:

Das Wichtigste gekürzt aus Interviews mit führenden Experten finden Sie auf den beiden Folgeseiten. Zu den ausführlichen Videointerviews gelangen Sie mittels QR-Code und dem Link:

www.universimed.com/at/article/urologie-andrologie/promo/prostatakarzinom-therapie-patienten-260150



Literatur:

1 Mottet N et al.: EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines on Prostate Cancer, 2022 **2** Armstrong AJ et al.: JCO 2019; 37: 2974-86 **3** Armstrong AJ et al.: JCO 2022; 40(15): 1616-22 **4** Davis ID et al.: N Engl J Med 2019; 381(2): 121-31 **5** Stenzl A et al.: Prostate 2020; 82(13): 1237-47 **6** Stockler MR et al.: J Clin Oncol 2022; 40(8): 837-46 **7** Mori K et al.: BJU Int 2022; 129(4): 423-33 **8** Sathianathen NJ et al.: Eur Urol 2020; 77(3): 365-72

FACHKURZINFORMATION zum Insetar auf Seite 4: BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Xiani 40 mg Filmtabletten, Xiani 80 mg Filmtabletten. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Xiani 40 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 40 mg Enzalutamid. Xiani 80 mg Filmtablette: Jede Filmtablette enthält 80 mg Enzalutamid. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettkern: Hypromelloseacetatsuccinat, Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Tablettüberzug, Hypromellose, Talkum, Macrogol (8000), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172). ANWENDUNGSGEBIETE: Xiani ist angezeigt: • zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) in Kombination mit einer Androgentzugstherapie (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 Androgentzugstherapie, 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. GEGENANZEIGEN: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der SmPC genannten sonstigen Bestandteile. Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden können (siehe Abschnitte 4.6 und 6.6 der SmPC). PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE: Hormonantagonisten und verwandte Mittel, Antiandrogene, ATC-Code: L02BB04. INHABER DER ZULASSUNG: Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Niederlande. 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. STAND DER INFORMATION: 04-2021. ABGABE: Rezept- und apothekenpflichtig. „Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft, Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.“

IMPRESSUM: Herausgeber: Universimed Cross Media Content GmbH, Markgraf-Rüdiger-Straße 6–8, 1150 Wien. Geschäftsführung: Dr. med. Bartosz Chłap, MBA. Tel.: +43 1 876 79 56. Fax: DW 20. Chefredaktion: Christian Fexa. E-Mail: christian.fexa@universimed.com. Projektleitung: Mag. (FH) Petra Fuchs. Grafik: Margit Schmid. Druck: flyeralarm GmbH, Wr. Neudorf. Gerichtsstand: Wien. Entgeltliche Information gemäß § 26 Mediengesetz. 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. Mit freundlicher Unterstützung durch die Firma Astellas Pharma Ges. m. b. H. Freigabenummer: MAT-AT-XTD-2023-00016; 02/2023

© Medizin Wien/F. Matern



Prim. Univ.-Prof. Dr. DDr. h.c.
Shahrokh F. Shariat
Vorstand der Universitäts-
klinik für Urologie
Medizinische Universität
Wien



Univ.-Prof. Dr.
**Isabel Maria Heidegger-
Pircher**, PhD, FEBU
Department für Urologie
Medizinische Universität
Innsbruck

Was bedeuten die Zulassung und die Empfehlung in den EAU-Guidelines¹ von Enzalutamid als einzige orale Therapie in den 4 Indikationen mHSPC, nmCRPC, asymptomatisches/leicht symptomatisches mCRPC und Post-Chemo-mCRPC für Ihre Prostatakarzinompatienten?

Enzalutamid ist das einzige Medikament, das diese breite Zulassung hat. Es gibt eine robuste Datenlage in allen Indikationen. Dass es in allen Indikationen so einen großen Mehrwert für die Patienten bringt, ist natürlich beruhigend und macht auch den Gebrauch des Medikamentes einfacher, spezifisch, weil dieses Medikament auch sehr gut verträglich ist.

Enzalutamid hat in vielen Stadien der Erkrankung seine Wirksamkeit bewiesen und ist sehr breit einsetzbar. Beim mHSPC ist es ein „all comer“. Die Indikation nmCRPC sehe ich als eingeschränkt, da wir diese Patienten kaum sehen. Beim mCRPC gibt es Patienten mit beeindruckendem Ansprechen und es ist eine gute Option, die für die Patienten sehr gut verträglich ist.

Was bedeuten für Sie als Behandler von mHSPC die durch die Studien ARCHES^{2,3} und ENZAMET⁴ 2-fach bestätigten Daten hinsichtlich des Gesamtüberlebens?

Beide zeigen einen 30%igen OS-Vorteil verglichen zum Kontrollarm.²⁻⁴ Das zeigt, dass die Wirksamkeit des Medikamentes nicht von der Population, Selektion etc. abhängt, sondern vom Medikament selbst. Und sie zeigen, dass die Leute eine gute und manchmal sogar eine bessere „health-related quality of life“ verglichen zu ADT alleine haben.^{5,6}

ARCHES verglich beim mHSPC Enzalutamid vs. Placebo^{2,3}, ENZAMET Enzalutamid mit einer aktiven Kontrolle.⁴ 67% der Patienten beider Studien waren de novo, 63% in ARCHES^{2,3} und 53% in ENZAMET „High volume“-Patienten. Spannend ist, dass in ENZAMET 45% der Patienten gleichzeitig Docetaxel erhielten, sodass Enzalutamid als Player in der Triplet Therapie diskutiert wird.⁴

Was gilt es bei der Therapiewahl mit Blick auf die Studie von Mori et al.⁷, hinsichtlich des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens bzw. Verträglichkeit und Nebenwirkungen für einen mHSPC-Patienten zu beachten?

Die Studie von Mori et al. hat mit allen Limitationen gezeigt, dass bei „Low volume“-mHSPC Enzalutamid das bevorzugte Medikament ist.⁷ Essenziell sind die Patientenpräferenz und Diskussion zu Wirksamkeit und Nebenwirkung mit dem Patienten. Ein Faktor für Patienten ist auch, nicht oft Labortests machen zu müssen und an ihre Erkrankung erinnert zu werden.

In ENZAMET lag die Grad-3/4-Nebenwirkungsrate bei 56% im ENZA-Arm vs. 42% im Kontrollarm, in ARCHES bei 24,3% vs. 25,6% und entsprach dem bisherigen Nebenwirkungsprofil von Enzalutamid.²⁻⁴ Entscheidend für meine Therapiewahl ist das Patientenprofil. Zur Quality-of-Life haben wir Daten, die zeigen, dass diese unter ADT und Enzalutamid erhalten bleibt.^{5,6}

Bei welchen Patientenprofilen priorisieren Sie Enzalutamid als mHSPC-First-Line-Behandlung in Ihrer täglichen Praxis?

Die Suche nach dem idealen Patienten für eine Triplet-Therapie ist heute noch im Gange. Die Doppelt-Therapie bleibt jedoch bei den meisten Patienten, wenn nicht bei fast allen, der Standard. Meine Grundlage für die Doppelt-Therapie ist Enzalutamid in Kombination mit einem Agonisten oder Antagonisten, abhängig von der kardiovaskulären Situation des Patienten. Kontraindikation natürlich einbezogen.

Patienten mit de novo mHSPC und hoher Metastasenlast würde ich primär eine Triplet Therapie anbieten. Den anderen Patienten eher eine Kombination aus ADT und NHT. Der Vorteil von Enzalutamid, aber auch Apalutamid ist, dass es laut Datenlage für De-novo- als auch Recurrent-Patienten, sowie für „Low volume“- als auch für Patienten mit Hochrisikoerkrankung einsetzbar ist.

Wie beurteilen Sie die Daten von Netzwerkmetaanalysen?

Netzwerk-Meta-Analysen sind eine Form der Evidenzsynthese, um bei Fehlen von direkten Vergleichsstudien mehrere Behandlungsoptionen in Relation zu setzen. Sie liefern eine integrierte Bewertung der verfügbaren Evidenz, reduzieren Verzerrungen und identifizieren Inkonsistenzen. Dennoch ist ihre Durchführung komplex, es kann schwierig sein, genug Daten für alle Optionen zu sammeln und die einbezogenen Studien können sehr heterogen sein.

Metaanalysen und Netzwerkmetaanalysen versuchen, die optimale Therapie für mHSPC-Patienten zu eruieren. Netzwerkanalysen sind immer mit Vorsicht zu betrachten. Es gibt einige, die Enzalutamid bei „Low volume“-Patienten in statistischen Analysen an 1. Stelle reihen^{7,8}, es gibt aber auch Metaanalysen, die keinen Unterschied innerhalb der NHT gezeigt haben.

© Sissi Fingler Fotografie



Univ.-Prof. Dr.
Thomas Bauernhofer
Klinische Abteilung für
Onkologie
Medizinische Universität
Graz

© feelimage Feilichas Malem



Prim. Priv.-Doz. Dr.
Anton Ponholzer, FEBU
Vorstand der Abteilung für
Urologie und Andrologie
Krankenhaus Barmherzige
Brüder Wien

© MedUni Wien/F. Malem



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

Enzalutamid zeigt einen Überlebensvorteil bei all diesen Indikationen oder einen Metastasenfreien Überlebensvorteil und es gibt viel Erfahrung zur Wirksamkeit und Sicherheit. Auch bei grenzwertigen Befunden, wo man nicht sicher sagen kann, ist es ein nmCRPC-Patient oder hat er doch eine Läsion, spielt das keine Rolle, weil es in beiden Indikationen wirksam ist.

Es ist für uns erfreulich, da wir durch die Breite an Indikationen das Medikament sehr gut kennen, und das ist ein Grund, warum dieses Medikament auch gerne verschrieben wird. Es ist auch ein sehr gut akzeptiertes Medikament, was die Patienten betrifft, also was die Einnahmemodalitäten und was die Notwendigkeit betrifft, die Patienten diesbezüglich nachzusorgen.

Die Therapiesituation ist sehr erfreulich. Beim mHSPC kommen 6 Zyklen Docetaxel mit Abirateron, Apalutamid oder Enzalutamid, bei „Low volume“-Erkrankung zusätzlich eine Radiatio zum Einsatz. Beim CRPC hängt die Therapie von Faktoren wie vorherigen Therapien, deren Ansprechen, genetischen Alterationen, histologischen Varianten, Performancestatus usw. ab.

Dadurch ist der signifikante Überlebensvorteil durch Enzalutamid sehr abgesichert. 2 Phase-III-Studien^{2,4} mit mehr als 2200 Patienten im randomisierten Setting sind die höchste Evidenz, die wir akademisch erzielen können, und zweifelsfrei Level-1-Evidenz. Wir können dem Patienten damit sagen, dass dieser Überlebensvorteil sich auch bei ihm auswirken wird.

Die Tatsache, dass beide Studien positiv sind, ist natürlich erfreulich, weil uns das in dieser Indikation noch mehr bestärkt. Ich würde aber nicht sagen, dass die Tatsache, dass es zwei Studien gibt, aus meiner Sicht ein besseres Argument ist, Enzalutamid zu verschreiben anstatt eines Mitbewerbers.

Ein systematischer Review hat festgestellt, dass Enzalutamid die höchste Wahrscheinlichkeit hat, die wirksamste Behandlung zu sein⁸, aber auch in ENZAMET erhielten 45 % der Patienten Docetaxel.⁴ Ob es einen OS-Vorteil durch Kombination von neuem AR-Antagonisten + Docetaxel gibt, wurde noch nicht festgestellt – daher nur in klinischen Studien einsetzen.

Auf Basis der Studie ist die Einteilung in „high volume disease“ und „low volume disease“ vor Therapiebeginn wichtig. Wie sich gezeigt hat, ist Enzalutamid beim „Low volume“-mHSPC die beste Wahl und allen anderen Medikamenten überlegen, was den Überlebensvorteil betrifft.^{7,8}

Die Mehrheit der Patienten ist nicht immer leicht in eine „Low“ oder eine „High volume“-Metastasierung einzuteilen. Sie hängt auch davon ab, welche Bildgebung eingesetzt wird und ob diese konklusiv ist. Meiner Erfahrung nach ist die Einteilung nicht immer streng durchzuexerzieren. Aber natürlich gibt es auch eindeutige „Low“ und „High volume“-Metastasierung.

Die Netzwerkmetaanalyse⁷ von Mori ist ein indirekter Vergleich und daher limitiert. Es gibt mehr Faktoren als nur das Überleben oder Nebenwirkungen in der Wirkstoffwahl beim mHSPC, z. B. Therapiesequenz, Patientenpräferenz, Komorbiditäten, spezifische Nebenwirkungen, Verfügbarkeit, Kosten. Die Therapiewahl sollte individuell auf jeden Patienten zugeschnitten werden.

Enzalutamid ist mein bevorzugtes Medikament bei Patienten mit „Low volume“-mHSPC. Aber auch in allen anderen Indikationen, auch bei „high volume“ ist es wirksam. Beachten muss man die Komedikation, Interaktionen und Komorbiditäten, wie z. B. nicht gut eingestellte Epilepsie oder rezente kardiovaskuläre Ereignisse, die kürzer als 6 Monate zurückliegen.

Für uns ist Enzalutamid ein sehr gerne angewendetes Medikament, das sehr gut einzunehmen ist, so ist z. B. kein Cortison notwendig. Doch kognitiv eingeschränkten Patienten gebe ich Enzalutamid nicht gerne, da dies meiner Erfahrung nach auf ein depressives Stimmungsbild, aber auch auf eine eingeschränkte kognitive Funktion negative Folgen hat.

Für mich hängt diese Entscheidung vom Gesamtbild der Patienten ab bzw. von der Gesamtsituation. Bei Patienten mit kardialer Vorbelastung, Schilddrüsenerkrankung oder Hauterkrankung priorisiere ich Enzalutamid, dagegen wäre bei Patienten mit bekannter Epilepsie oder Sturzgefahr der Einsatz von Enzalutamid kritisch zu evaluieren.

Es ist in randomisierten Studien kein Head-to-Head-Vergleich der vier zur Verfügung stehenden Medikamente durchgeführt worden. Netzwerkmetaanalysen können helfen, Unterschiede aus dem Datenpool herauszuarbeiten. Hier hat sich die Überlegenheit von Enzalutamid bei „Low volume“-mHSPC bestätigt, auch was das Nebenwirkungsprofil betrifft.

Das ist eine statistische Diskussion. Nach den vielen Jahren, in denen wir diese Medikamente bereits zur Verfügung haben, besteht für die Mehrheit der behandelnden Ärzte kein wesentlicher Unterschied in der Effektivität der zur Verfügung stehenden neuen hormonellen Therapieformen.

Indirekte Behandlungsvergleichsanalysen werden verwendet, um die Ergebnisse von RCTs zu vergleichen, sind einem direkten Vergleich aber unterlegen. In Anbetracht von fehlenden prospektiven Studiendaten spielen „systematic reviews“ daher nur eine unterstützende Rolle, um die Patientenauswahl für die verschiedenen Behandlungsoptionen zu erleichtern.

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 1

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

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

OA Dr. Johannes Buchegger
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen
Abteilung für Urologie & Andrologie
E-Mail: johannes.buchegger@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

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

OA Dr. Johannes Buchegger
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen
Abteilung für Urologie & Andrologie
E-Mail: johannes.buchegger@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

OA Dr. Clemens Mayr
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen
Abteilung für Urologie & Andrologie
E-Mail: clemens.mayr@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

OA Dr. Ferdinand Luger
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen
Abteilung für Urologie & Andrologie
E-Mail: ferdinand.luger@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

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-Koordinatoren:

OA Dr. Johannes Buchegger
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen
Abteilung für Urologie & Andrologie
E-Mail: johannes.buchegger@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:

OA Dr. Ferdinand Luger
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen
Abteilung für Urologie & Andrologie
E-Mail: ferdinand.luger@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-Koordinatoren:

OA Dr. Ferdinand Luger
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen
Abteilung für Urologie & Andrologie
E-Mail: ferdinand.luger@ordensklinikum.at

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

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

Studien-Koordinator:

OA Dr. Ferdinand Luger
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen
Abteilung für Urologie & Andrologie
E-Mail: ferdinand.luger@ordensklinikum.at

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

Studien-Koordinator:

OA Dr. Ferdinand Luger
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen
Abteilung für Urologie & Andrologie
E-Mail: ferdinand.luger@ordensklinikum.at

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

Studien-Koordinator:

OA Dr. Ferdinand Luger
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen
Abteilung für Urologie & Andrologie
E-Mail: ferdinand.luger@ordensklinikum.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:

OA Dr. Michael Girschikofsky
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen
Abteilung für Urologie & Andrologie
E-Mail: michael.girschikofsky@ordensklinikum.at

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

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

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

OA Dr. Ferdinand Luger
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen
Abteilung für Urologie & Andrologie
E-Mail: ferdinand.luger@ordensklinikum.at

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

OA Dr. Franz Stoiber
Salzkammergut-Klinikum Vöcklabruck
Abteilung für Urologie & Andrologie
E-Mail: franz.stoiber@ooeg.at

Prim. Univ.-Prof. Dr. Frens Steffen Krause
Kepler Universitätsklinikum Linz
Klinik für Urologie & Andrologie
E-Mail: steffen.krause@kepleruniklinikum.at

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Georg Hutterer
Medizinische Universität Graz
Universitätsklinik für Urologie
E-Mail: georg.hutterer@medunigraz.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:

OA Dr. Ferdinand Luger
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen
Abteilung für Urologie & Andrologie
E-Mail: ferdinand.luger@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:

OA Dr. Ferdinand Luger
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen
Abteilung für Urologie & Andrologie
E-Mail: ferdinand.luger@ordensklinikum.at

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

Studien-Koordinator:

OA Dr. Reinhard Aigner
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen
Abteilung für Urologie & Andrologie
E-Mail: reinhard.aigner@ordensklinikum.at



Hodenkrebs: aktuelle diagnostische und therapeutische Herausforderungen

Die Etablierung von Biomarkern in der Diagnostik und Therapie des Hodenkarzinoms könnte zukünftig eine Hilfestellung bei Diagnosestellung und zusätzlich vielversprechend vor adjuvanter Therapie im Stadium I als auch bei Residualtumor nach Chemotherapie sein. Zusätzlich stellt sich die Frage nach der optimalen Therapie bei Rezidiven und therapierefraktären Tumoren.

Hodenkrebs ist der häufigste bösartige Tumor bei jungen Männern mit Heilungsraten über 95% aller und über 90% der Patienten mit einem metastasierten Tumor. Durch die Implementierung Cisplatin-basierter Chemotherapie und optimierter chirurgischer Techniken versterben nicht mehr als 5% der Patienten im metastasierten Stadium. Eine aktuelle Herausforderung in der Diagnostik und Therapie des Hodenkarzinoms stellt u. a. die Etablierung von Biomarkern zur Hilfestellung bei Diagnose und vor adjuvanter Therapie im Stadium I wie auch bei Residualtumor nach Chemotherapie dar. Ebenso werden derzeit die optimale Therapieauswahl bei Rezidiven nach Chemotherapie und neue Behandlungsansätze bei therapierefraktären Tumoren untersucht.

Neue Biomarker

miR-371a-3p

Bei klinischem Verdacht auf einen Hodentumor werden routinemäßig die Serumtumormarker α -Fetoprotein (AFP) und β -Choriogonadotropin (β -HCG) bestimmt, welche mit dem Vorhandensein gewisser histologischer Subtypen der Keimzelltumoren korrelieren. AFP ist in 40–60% der Patienten mit einem Embryonalzellkarzinom und 100% der Patienten mit einem Dottersacktumor erhöht. β -HCG ist bei Patienten mit einem Choriokarzinom, bei 40–60% der Patienten mit einem Embryonalzellkarzinom sowie bei 20% der Patienten mit einem Seminom positiv. Teratome weisen in der Regel weder AFP noch β -HCG-Elevation auf.¹ Ein sensitiverer Marker für Keimzelltumoren

ist microRNA (miRNA) miR-371a-3p, welcher bei allen Subtypen außer bei Teratomen erhöht ist. Aufgrund der geringeren Halbwertszeit der miRNA (3,7–7 Stunden) kommt es auch nach Orchiektomie zu einem schnelleren Abfall als bei konventionellen Markern, und miR-371a-3p-Levelns könnten zur Unterscheidung zwischen Stadium-I- und Stadium-II-Tumoren bzw. zur Detektion von Mikrometastasen verwendet werden.² Bezüglich der Prognose von Rezidiven im Stadium I, welche besonders für Patienten mit Risikofaktoren wie Tumorgröße und Rete-testis-Infiltration bei Seminomen und lymphovaskulärer Invasion bei Nicht-Seminomen für die Auswahl einer adjuvanten Chemotherapie relevant sind, könnte die Geschwindigkeit des Abfalls an miR-371a-3p mit dem Auftreten von Rezidiven korreliert sein. Die Daten dazu sind jedoch noch präliminär.³ Allerdings ist die Sensitivität der miR-371a-3p für die Detektion eines Rezidivs sehr hoch (94,1%), und ein Anstieg der miRNA kann bereits vor einem radiografisch detektierbaren Rezidiv beobachtet werden.⁴ Derzeit wird die miRNA jedoch noch nicht routinemäßig als Tumormarker bestimmt, dies liegt u. a. an bisher uneinheitlichen Messprotokollen und Probenvorbereitungsmethoden sowie am Fehlen eines validierten „Cut-off“-Wertes zur Detektion der miRNA-371a-3p. Ein weiterer Nachteil ist, dass sie von Teratomen kaum exprimiert wird.⁵

cfDNA

Zellfreie DNA (cfDNA), ein weiterer neuer Biomarker in der Diagnose und Prognose von Keimzelltumoren, weist diesen Nachteil nicht auf. Zellfreie DNA umfasst

KEYPOINTS

- Neue Biomarker wie z.B. miR-371a-3p zeigen eine signifikant bessere Sensitivität und Spezifität für alle Stadium-I-Keimzelltumoren des Hodens außer Teratomen.
- Operationen im Retroperitoneum bei Residualtumoren nach Chemotherapie sollten multidisziplinär an Zentren durchgeführt werden.
- Die Techniken zur unilateralen „template surgery“ und Funktionserhaltung haben sich in den letzten Jahren sukzessive weiterentwickelt.
- Im Rezidivsetting nach Chemotherapie kommen sowohl konventionelle wie auch Hochdosischemotherapie zur Anwendung.
- Die optionale Salvagechemotherapie für Rezidive wird derzeit im Rahmen einer Phase-III-Studie evaluiert.
- Cisplatin-refraktäre Hodentumoren stellen die größte klinische Herausforderung dar.
- Daten aus der molekularen Präzisionsmedizin könnten bei manchen dieser Tumoren zu neuen Behandlungsansätzen führen.

die gesamte zirkulierende DNA im Plasma und nicht nur die zirkulierende TumordNA (ctDNA), allerdings kann der Anteil an ctDNA > 10% der cfDNA betragen. cfDNA kann Gesunde von Patienten mit Keimzelltumor unterscheiden und hat eine hohe Sensitivität und Spezifität als diagnostischer Marker. cfDNA-Levelns kor-

relieren auch mit dem Tumorstadium und könnten daher als diagnostischer Marker für okkulte Metastasen nach Orchiektomie herangezogen werden, entsprechende Studien diesbezüglich fehlen jedoch noch.⁶ Ein weiterer diagnostischer epigenetischer Biomarker ist der Methylierungsstatus des *RASSF1A*-Promoters, welcher in Hodentumorgewebe generell hypermethyliert ist. Der Methylierungsstatus kann durch Isolation von cfDNA gemessen werden, und die Detektion einer Hypermethylierung von *RASSF1A* hat Keimzelltumoren einschließlich Teratomen und GCNIS („testicular germ cell neoplasia in situ“) erfolgreich nachgewiesen.⁷ Eine Kombination von miR-371a-3p mit z. B. Hypermethylierung von *RASSF1A* in cfDNA könnte in Zukunft in der Diagnose und frühen Rezidivdiagnostik von Keimzelltumoren Anwendung finden.

Residualtumor nach Chemotherapie

Im metastasierten Stadium ist die Chemotherapie mit Cisplatin, Etoposid und Bleomycin (PEB) oder Cisplatin mit Etoposid (EP) obligat und führt zur Schrumpfung und Nekrose der Tumormasse. Sollte nach abgeschlossener Chemotherapie noch Restgewebe vorhanden sein, ist eine chirurgische Resektion des Residualtumors indiziert. Die häufigste Lokalisation von Residualtumorgewebe ist das Retroperitoneum. Eine retroperitoneale Lymphadenektomie nach Chemotherapie ist bei Nicht-Seminomen mit Lymphknoten (LK) > 1 cm und bei Seminomen > 3 cm ohne

erhöhte Serumentumormarker indiziert.⁸ Bei Nicht-Seminomen mit LK < 1 cm beträgt die Rezidivrate ohne Operation 3% und 97% zeigen eine Gesamtüberlebensrate von 15 Jahren und mehr. Bei LK

> 1 cm finden sich Teratome in 30–80% und aktiver Tumor in 10–15%. Bei Seminomen findet sich bei LK < 3 cm so gut wie nie aktives Tumorgewebe, bei LK > 3 cm, welche negativ im FDG-PET-CT sind, fin-



BAVENCIO [®] ▼
avelumab 20 mg/mL
Concentrate for solution for infusion

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.**

AT-AVEBL-00138/01/2023

Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1218-1230. doi:10.1056/NEJMoa2002788.

▼ 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.

Fachinformation siehe Seite 19

Merck GesmbH, Zimbargasse 5, 1147 Wien &
Pfizer Corporation Austria GmbH, Floridsdorfer Hauptstraße 1, 1210 Wien
www.merck.at, www.pfizer.at, www.merck-onkologie.at, www.pfizermed.at

det sich in 95 % kein aktiver Tumor.⁹ Klinisch herausfordernd sind Residualmassen bei Seminomen mit >3 cm Größe, da eine Operation aufgrund der desmoplastischen Reaktion mit Narbenbildung schwierig durchzuführen ist und das Morbiditätsrisiko vor Operationsplanung abgeschätzt werden sollte. Abhängig von der Lokalisation der zu resezierenden Tumormassen (Retroperitoneum, Lunge, Mediastinum, zervikale LK, Leber etc.) und zusätzlich nötigen Eingriffen (Nephrektomie, Resektionen an großen Gefäßen und vaskuläre Rekonstruktionen) ist in der Regel eine multidisziplinäre Betreuung des Patienten nötig, welche an großen Zentren durchgeführt werden sollte.

Die Technik der retroperitonealen Lymphadenektomie hat sich seit den 1960er-Jahren kontinuierlich verbessert. Unilaterale Templateoperationen sind möglich, wenn die Größe der LK nach Chemotherapie 5 cm nicht übersteigt. Dieser Zugang erhält die Ejakulationsfähigkeit in 87 % der Patienten im Vergleich zu 44 % bei bilateraler Resektion.¹⁰ Eine bilaterale Resektion muss bei Tumormassen >5 cm sowie bei bilateralen Residuen durchgeführt werden. Eine Übersicht über

die Templates ist in Abbildung 1 dargestellt. Bei 32 % aller Patienten werden außerdem vergrößerte LK außerhalb des Templates gefunden, auch diese müssen komplett reseziert werden.¹¹ Für die Technik der Operation ist es entscheidend, dass alle Lymphkanäle identifiziert und geclippt werden, um Lymphozellenbildung zu vermeiden. Das sogenannte „Split and role“-Manöver hilft dabei, das Lymphgewebe um große Gefäße und postganglionäre Nervenfasern für den Erhalt der antegraden Ejakulation zu identifizieren.¹² Dabei wird perivaskuläres Gewebe über der *Vena cava* und der Aorta auf Höhe der *Vena renalis* abpräpariert und dann sorgfältig nach lateral und medial vom Gefäß abgetrennt. Die Präparation kann nach kaudal über die Gefäße der *Arteria* und *Vena iliaca communis* weitergeführt werden, um das gesamte lymphatische Gewebe im Bereich des Templates zu entfernen. Der Erhalt der sympathischen Nervenfasern paravertebral lateral der Aorta auf der linken sowie posterior der *Vena cava* auf der rechten Seite sowie des *Plexus hypogastricus* im Bereich der *Arteria mesenterica inferior* ist essenziell zum Erhalt der Ejakulationsfunktion.

Rezidive und therapierefraktäre Tumoren

Ungefähr 20–30 % aller Patienten nach Chemotherapie in der Erstlinie erleiden ein Rezidiv.¹³ Das Risiko eines Rezidivs kann nach den Kriterien der International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG) abgeschätzt werden, welche Patienten abhängig von Ausbreitungsstadium und Höhe der Tumormarker in „Good“- „Intermediate“- und „Poor Risk“-Gruppen einteilt. Zwischen 20 und 60 % aller Rezidive nach Chemotherapie können mit Salvagechemotherapie geheilt werden.¹⁴ Im Salvagesetting werden sowohl konventionelle Dosierungen wie VeIP (Vinblastin, Ifosfamid, Cisplatin) oder TIP (Paclitaxel, Ifosfamid, Cisplatin) als auch Hochdosistherapien (HDCT) wie CE (Carboplatin, Etoposid) und TICE (Paclitaxel, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) eingesetzt.¹⁵ HDCT sollte aufgrund der Komplexität und der hohen Rate an möglichen Komplikationen nur an spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Die Heilungsraten nach Hochdosischemotherapie mit Blutstammzelltransplantation scheinen in Phase-I- und -II-Studien sowie retrospektiven Analysen höher zu sein, es können laut aktuellen Leitlinien aber beide Regime eingesetzt werden.¹⁵ Eine aktuelle Phase-III-Studie, welche die konventionelle Gabe von 4 Zyklen TIP mit dem TICE-Regimen vergleicht (TIGER-Studie), wird derzeit gerade durchgeführt und wird möglicherweise die Frage, welcher Therapie der Vorzug im Salvagesetting gegeben werden sollte, beantworten.¹⁶

Cisplatin-resistente Tumoren sind selten, stellen aber eine große klinische Herausforderung dar. Verschiedene Mechanismen, wie z. B. verringerte Aufnahme von Cisplatin in die Zelle, erhöhter Abbau oder aktivierte DNA-Reparaturmechanismen, tragen zur Resistenz bei. Hohe PARP-Expression, Mikrosatelliteninstabilität, verringerte Expression von p53 und Fehlregulation des WNT/ β -Catenin-Signalweges wurden ebenso bei Cisplatin-Resistenz beschrieben.⁸ Generell kommen nach Versagen von Cisplatin-basierten Therapien verschiedene Zytostatika wie

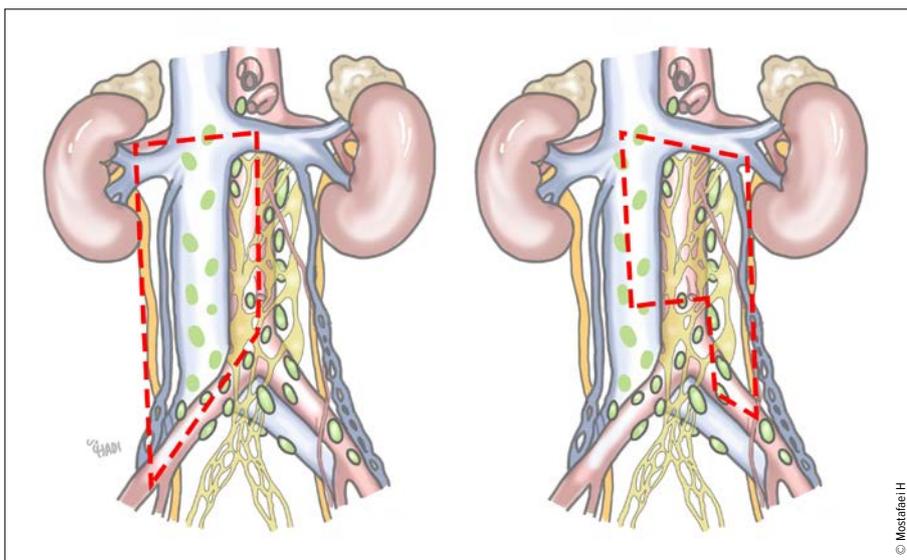


Abb. 1: Templates für rechts- und linksseitige modifizierte retroperitoneale Lymphadenektomie: Die rechte Seite beinhaltet präcavale, cavale, paracavale, retrocavale und interaortocavale LK sowie die Region lateral der Arteria und Vena iliaca communis. Resektionsgrenze sind der Ureter kaudal und lateral und die Vena renalis kranial. Links werden LK präaortal, retroaortal und paraaortal sowie interaortocaval bis zur A. mesenterica inferior reseziert. Kranial begrenzt die linke A. renalis, lateral und kaudal der Ureter das Resektionsfeld

z. B. Gemcitabin, Paclitaxel und Oxaliplatin zum Einsatz und bei Ansprechen ist eine Resektion der Residualtumoren empfohlen.¹⁷ Zielgerichtete Therapien oder Immuntherapien mit Checkpoint-Inhibitoren wurden in dieser Patientengruppe ebenfalls untersucht, zeigten aber nur in einem Bruchteil der Patienten zufriedenstellende Ansprechraten.¹⁸ Auch diese Patientengruppe sollte in einem spezialisierten Zentrum behandelt und nach Möglichkeit in klinische Studien eingeschlossen werden. ■

Autor*innen:

Mag. Dr. **Melanie R. Hassler-Di Fratta**

Dr. **Hadi Mostafaei**

Dr. **Johanna Krauter**

Universitätsklinik für Urologie

Medizinische Universität Wien

E-Mail:

melanie.hassler-difratta@meduniwien.ac.at

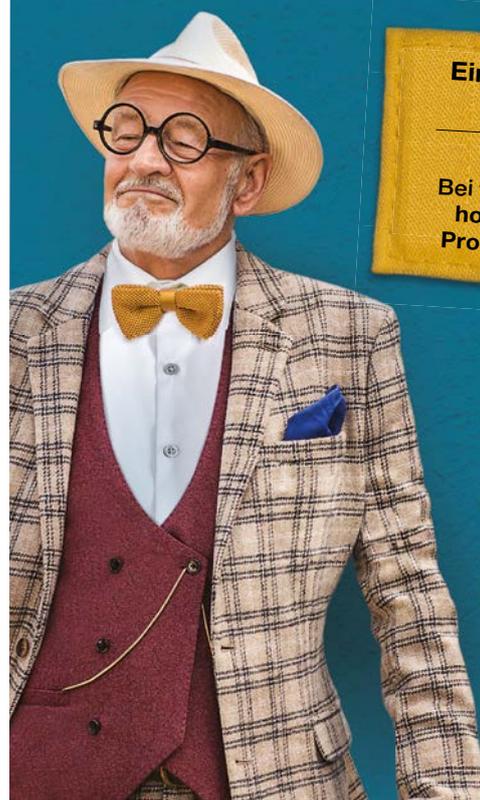
■0615

Literatur:

1 Lesko P et al.: Biomarkers of disease recurrence in stage I testicular germ cell tumours. *Nat Rev Urol* 2022; 19(11): 637-58 **2** Dieckmann KP et al.: MicroRNAs miR-371-3 in serum as diagnostic tools in the management of testicular germ cell tumours. *Br J Cancer* 2012; 107(10): 1754-60 **3** van Agthoven T et al.: microRNA-371a-3p as informative biomarker for the follow-up of testicular germ cell cancer patients. *Cell Oncol (Dordr)* 2017; 40(4): 379-88 **4** Fankhauser CD et al.: Detection of recurrences using serum miR-371a-3p during active surveillance in men with stage I testicular germ cell tumours. *Br J Cancer* 2022; 126(8): 1140-4 **5** Dieckmann KP et al.: Serum levels of microRNA-371a-3p (M371 Test) as a new biomarker of testicular germ cell tumors: results of a prospective multicentric study. *J Clin Oncol* 2019; 37(16): 1412-23 **6** Ellinger J et al.: Cell-free circulating DNA: diagnostic value in patients with testicular germ cell cancer. *J Urol* 2009; 181(1): 363-71 **7** Lobo J et al.: Liquid biopsies in the clinical management of germ cell tumor patients: state-of-the-art and future directions. *Int J Mol Sci* 2021; 22(5): 2654 **8** Chovanec M, Cheng L: Advances in diagnosis and treatment of testicular cancer. *BMJ* 2022; 379: e070499 **9** Treglia G et al.: Diagnostic performance of fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the postchemotherapy management of patients with seminoma: systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 852681 **10** Hiester A et al.: Preservation of ejaculatory function after postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection (PC-RPLND) in patients with testicular cancer: template vs. bilateral resection. *Front Surg* 2018; 5: 80 **11** Carver BS et al.: Incidence of metastatic nonseminomatous germ cell tumor outside the boundaries of a modified postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Clin Oncol* 2007; 25(28): 4365-9 **12** Alsayouf M, Daneshmand S: Intricacies of retroperitoneal lymph node dissection for testis cancer. *Curr Opin Urol* 2022; 32(1): 24-30 **13** Motzer RJ et al.: Salvage chemotherapy for patients with germ cell tumors. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience (1979-1989). *Cancer* 1991; 67(5): 1305-10 **14** Adra N et al.: High-dose chemotherapy and autologous peripheral-blood stem-cell transplantation for relapsed metastatic germ cell tumors: the Indiana University experience. *J Clin Oncol* 2017; 35(10): 1096-1102 **15** Chovanec M et al.: High-dose chemotherapy for relapsed testicular germ cell tumours. *Nat Rev Urol* 2022 **16** Feldman DR et al.: Is high dose therapy superior to conventional dose therapy as initial treatment for relapsed germ cell tumors? The TIGER trial. *J Cancer* 2011; 2: 374-7 **17** Oldenburg J et al.: Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022; 33(4): 362-75 **18** Kalavskva K et al.: Immunotherapy in testicular germ cell tumors. *Front Oncol* 2020; 10: 573977

accord

ORGOVYX®



Einzige orale ADT*

Bei fortgeschrittenem
hormonsensitivem
Prostatakarzinom**1,2

Rasche, anhaltende Unterdrückung von Testosteron ohne initialen Schub.³

Fachkurzinformation Orgovyx.

▼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. der Fachinformation.

1. Fragkoulis C, et al. *Arab J Urol.* 2021;19(4):460-463.
2. Fachinformation Orgovyx 120 mg Filmtabletten Stand 07-2022.
3. Shore ND, et al. *N Engl J Med.* 2020;382(4):2187-2196.

* Androgendeprivationstherapie

** Behandlung des fortgeschrittenen hormonsensitiven Prostatakarzinoms bei erwachsenen Patienten

Accord Healthcare GmbH
Oberndorfer Str. 35
A-5020 Salzburg
www.accord-healthcare.at

ORGOVYX®
(Relugolix) 120 mg
Filmtabletten

Freund oder Feind?

Kontroverse um Testosteronersatztherapie bei Prostatakarzinompatienten

Für onkologisch therapierte Prostatakarzinompatienten mit Hypogonadismus steht nicht selten die Frage nach einer Testosteronersatztherapie (TRT) zur Steigerung der Lebensqualität im Raum. Prof. Bertrand Tombal von der Université Catholique de Louvain (UCL) in Brüssel (Belgien) ging der sehr kontrovers diskutierten Frage auf den Grund, ob TRT bei Prostatakarzinompatienten angedacht werden kann und welche evidenzbasierten Risiken tatsächlich damit verbunden sind.

Die Gabe von Testosteron bei Prostatakarzinom ist ein großes Tabuthema. „Fast jeden Monat sehe ich Patienten mit leicht erhöhten PSA-Werten, die auf eine Testosterontherapie eingestellt sind. Meist wird die Testosterontherapie in diesem Setting intuitiv gestoppt, um das Prostatakarzinomrisiko zu senken“, leitete Tombal ein. Eine grundlegende Frage ist, ob es eine Beziehung zwischen Testosteronlevels und Prostatakarzinomen gibt und ob eine TRT

das Risiko für Prostatakrebs bei Männern mit Hypogonadismus erhöht. „Heute können wir sagen, dass es bei erhöhtem Testosteron oder bei Supplementation von Testosteron in einer physiologischen Bandbreite kein signifikant erhöhtes Risiko gibt, an Prostatakrebs zu erkranken“, so Tombal. Einige Studien (Sofikerim et al. 2007, Morgentaler et al. 2006, Stattin et al. 2004) konnten sogar den gegenteiligen Effekt zeigen: Das Risiko für Prostatakrebs wurde mit

KEYPOINTS

- Die EAU-Leitlinien äußern sich nicht darüber, wann TRT bei Prostatakarzinompatienten mit Hypogonadismus eingesetzt werden soll.
- Sie geben jedoch die Empfehlung, TRT transdermal zu applizieren und kurz wirksame Präparate zu verwenden.
- Testosterontherapie könnte zukünftig als lebensfähige Option für ausgewählte Männer mit Prostatakrebs, die an Testosterondefizit leiden, angedacht werden.

Testosteronsupplementation gesenkt. Tu H et al. wiesen sogar auf eine Assoziation von niedrigen Serumtestosteronspiegeln mit einer erhöhten Tumoraggressivität und einer schlechten Prognose hin.¹ Durch die Hazard-Ratio (HR) von 1,92 (95% CI: 0,12–30,72) zeigte sich, dass bei mittleren vs. normalen Serumleveln, verglichen mit einer Hazard-Ratio von 28,14 (95% CI: 3,83–206,97) bei niedrigen vs. normalen Serumleveln ($p < 0,001$), eine Assoziation zwischen dem Testosteron-Gesamtserumlevel und der Mortalität herrscht.¹

Risikoverhältnis der TRT bei spät einsetzendem Hypogonadismus

Wenn Patienten mit tatsächlich diagnostiziertem Hypogonadismus symptomatisch sind, stellt sich die Frage, ob Testosteronsupplementation das Prostatakarzinomrisiko erhöht. Der führende Parameter, der bei diesen Männern beachtet werden sollte, ist das DHT (Dihydrotestosteron) der Prostata. In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurde der Einfluss von TRT vs. Placebo auf mehrere Parameter der Prostata (International Prostate Symptom Score, Uro-

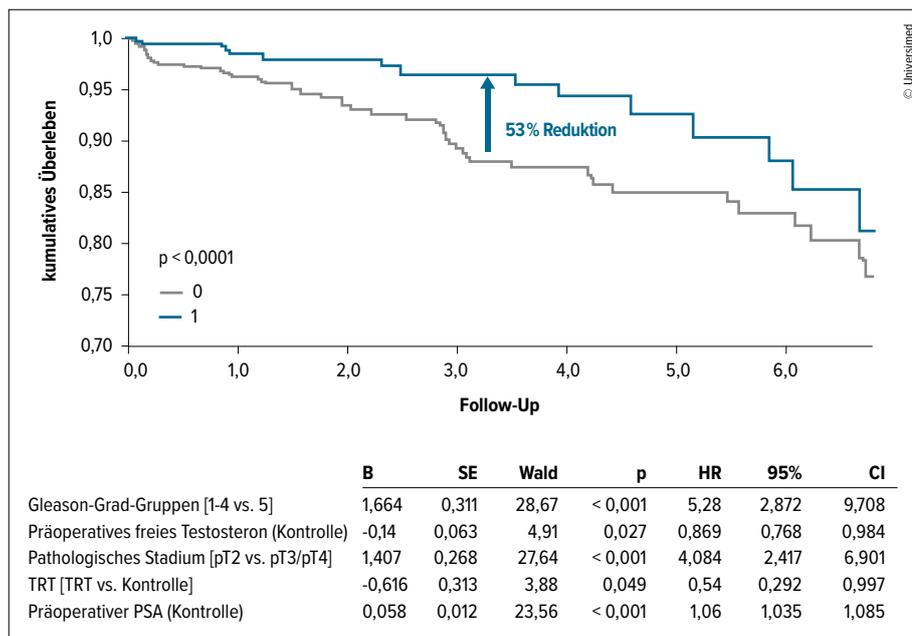


Abb. 1: Proportional angepasste Cox-Regression zur Detektion der biochemischen Rezidive nach radikaler Prostatektomie in TRT- und Kontrollgruppe: adjustiert in Gruppen von Gleason-Graden, präoperativem freiem Testosteron, pathologischem Stadium, Testosteronersatztherapie, präoperativem PSA (nach Ahlering TE et al. 2020)⁸

flowmetrierate (ml/s), Prostatavolumen, PSA) bei Männern mit diagnostiziertem Hypogonadismus untersucht.² Es konnte kein signifikanter Einfluss auf das Prostatagewebe (außer einer geringgradigen Erhöhung des PSA-Wertes und einer systemischen Wirkung) unter TRT gezeigt werden.² Es besteht kein Hinweis auf ein signifikant erhöhtes Risiko durch TRT für eine aggressive Form oder andere Formen von Prostatakarzinomen bei Patienten mit Hypogonadismus.^{3,4} „Im Gesamten ist die Anwendung von TRT bei Männern mit spät einsetzendem Hypogonadismus mit keinem erhöhten Risiko für Prostatakrebs in Verbindung zu bringen“, so Tombal.

TRT bei Männern mit Prostatakarzinom?

Neben den negativen Effekten, die Testosteronmangel auf die Gesundheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Männern haben kann, wird die Therapie mit Testosteron bei ausgewählten Prostatakarzinompatienten, die unter einem Testosteronmangel leiden, heute als Option angesehen.⁵ Im Jahr 2016 untersuchten Ory et al. in einem Patientenkollektiv von 82 hypogonadotropen Männern mit Prostatakarzinom, die mit Radiotherapie (n=50), radikaler Prostatektomie (22) und aktiver Überwachung (n=8) behandelt wurden, den Einfluss von Testosteron auf das Prostatagewebe.⁶ All jene Patienten, die mit Testosteron behandelt wurden, erfuhren kein Upgrade in einen höheren Gleason-Score und die mittlere PSA-Geschwindigkeit betrug in den drei Gruppen 0,001 µg/l, 0,12 µg/l und 1,1 µg/l pro Jahr.⁶ Eine weitere Sicherheitsstudie zeigte bei 1084 Patienten nach erfolgter lokaler Therapie aufgrund von nichtmetastasiertem Prostatakarzinom und einer Vergangenheit mit TRT keine Effekte der Testosteronsubstitution auf biochemische Rezidive oder den PSA-Wert.⁷ „In dieser systemischen Analyse und Metaanalyse konnte man keine höhere Rate an biochemischen Rezidiven nach TRT bei nichtmetastasiertem Prostatakarzinompatienten nach erfolgter lokaler Therapie beobachten“, fasste Tombal zusammen. Ahlering et al. verwiesen 2020 sogar auf das Gegenteil: dass ein TRT biochemische Rezidive nach radikaler Prostatektomie reduziert.⁸ Die TRT-Gruppe wies ca. 54% weniger Rezidive als die Kontrollgruppe auf (HR: 0,54; 95% CI: 0,292–0,997; Abb. 1).⁸

TRT bei Niedrigrisikoprostatakarzinompatienten unter aktiver Überwachung

Eine weitere Gruppe sind Patienten unter aktiver Überwachung, die kein aggressives Karzinom haben und bei denen entschieden wurde, vorerst nicht zu therapieren. „Es gibt einige Kollegen, die diesen Patienten mit spät einsetzendem Hypogonadismus empfehlen, eine Prostatektomie vorzunehmen, um eine Testosterontherapie ansetzen zu können. Dieses Vorgehen würde ich nicht unterstützen“, so Tombal. Dennoch ist die Datenlage in diesem Patientenkollektiv sehr gering. „Ich interpretiere es derzeit als Phase-I-Evidenz, dass es kein Risiko für Tumorprogression bei Patienten mit Niedrigrisikoprostatakarzinomen und Hypogonadismus unter TRT gibt“, erläuterte Tombal. Es liegen 4 retrospektive Studien vor, die untermauern, dass keine Aussage über TRT bei Niedrigrisikoprostatakarzinompatienten unter aktiver Überwachung getroffen werden kann.^{6,9,10} Dennoch gibt Tombal die vorsichtige Zukunftsprognose ab, dass bei Niedrigrisikoprostatakarzinompatienten eine TRT unter aktiver Überwachung angedacht werden könnte, sobald dazu Studiendaten mit höherem Evidenzgrad vorliegen.

TRT bei Männern mit metastasiertem Prostatakarzinom

In der überaus provokativen BATMAN-Studie wurden sehr hohe Dosen an Androgenen („bipolar androgen therapy“; BAT) bei Männern mit weit fortgeschrittenen Stadien von Prostatakarzinom/metastasiertem Prostatakarzinom (mCRCP) angewendet.¹¹ „Die Idee war es, in Zyklen Androgen-deprivationstherapie (ADT) über 6 Monate zu geben, und sobald die ADT gestoppt wird, superphysiologische Level an Testosteron zu geben“, so Tombal. Es gibt Studien über Prostatakrebszellen, die zeigen, dass hoch dosiertes Testosteron speziell bei mCRCP eine antagonisierende Wirkung auf den Androgenrezeptor hat und die Zellen dadurch die Apoptose wählen, anstatt in die Tumorprogression gehen.¹¹ Nach einem Jahr hatten die meisten Patienten in der BATMAN-Studie immer noch einen niedrigen PSA-Wert.¹¹ Zusätzlich brachte diese Behandlung für diese Männer eine massive Veränderung in der Lebensqualität.¹¹

Nachfolgend wurde in der TRANSFORMER-Studie gezeigt, dass Enzalutamid im progressionsfreien Überleben bei mCRCP äquivalente Effekte hatte wie BAT und streckenweise im Gesamtüberleben mehr An-

sprechen auf TRT als auf Enzalutamid vorlag.¹² „Bevor wir bei Patienten mit mCRCP ein sehr teures Medikament wie Enzalutamid anwenden, sollten wir zukünftig diskutieren, bei diesen Patienten wieder Testosteron einzuführen, um die Lebensqualität dieser Männer zu verbessern“, so Tombal.

Fazit

„Ich glaube an das zukünftige Ziel, Androgen-deprivationstherapien von Prostatakarzinompatienten fernzuhalten, da diese Patienten jeden Tag in ihrer Lebensqualität beeinflusst werden, und ich freue mich sehr, dass wir kleine Schritte in diese Richtung machen“, fasste Tombal zusammen. Ein explizites Verbot, Prostatakarzinompatienten Testosteron zu geben, existiert somit nicht und würde auch nicht auf klinischer Evidenz basieren. ■

Bericht: Vera Weininger, BA

■0615

Quelle:

„Testosterone replacement therapy in prostate cancer patients, friend or foe“; Vortrag von Prof. Dr. Bertrand Tombal, Université Catholique de Louvain (UCL) in Brüssel (Belgien) im Rahmen des 8. Michael J. Marberger (MJM) Annual Meeting am 16. Dezember 2022

Literatur:

1 Tu H et al.: Low serum testosterone is associated with tumor aggressiveness and poor prognosis in prostate cancer. *Oncol Lett* 2017; 13(3): 1949-57 2 Marks LS et al.: Effect of testosterone replacement therapy on prostate tissue in men with late-onset hypogonadism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296(19): 2351-61 3 Walsh TJ et al.: Testosterone treatment and the risk of aggressive prostate cancer in men with low testosterone levels. *PLoS One* 2018; 13(6): e0199194 4 Santella C et al.: Testosterone replacement therapy and the risk of prostate cancer in men with late-onset hypogonadism. *Am J Epidemiol* 2019; 188(9): 1666-73 5 Kaplan AL et al.: Testosterone therapy in men with prostate cancer. *Eur Urol* 2017; 69(5): 894-903 6 Ory J et al.: Testosterone therapy in patients with treated and untreated prostate cancer: Impact on oncologic outcomes. *J Urol* 2016; 196(4): 1082-9 7 Parizi MK et al.: Oncological safety of testosterone replacement therapy in prostate cancer survivors after definitive local therapy: A systematic literature review and meta-analysis. *Urol Oncol* 2019; 37(10): 637-46 8 Ahlering TE et al.: Testosterone replacement therapy reduces biochemical recurrence after radical prostatectomy. *BJU Int* 2020; 126(1): 91-6 9 Morgentaler A et al.: Testosterone therapy in men with untreated prostate cancer. *J Urol* 2011; 185(4): 1256-61 10 Pastuszak AW et al.: Testosterone replacement therapy in the setting of prostate cancer treated with radiation. *Int J Impot Res* 2013; 25(1): 24-8 11 Denmeade SR, Isaacs JT: Bipolar androgen therapy: the rationale for rapid cycling of supra-physiologic androgen/ablation in men with castration resistant prostate cancer. *Prostate* 2010; 70(14): 1600-7 12 Denmeade SR et al.: TRANSFORMER: A randomized phase II study comparing bipolar androgen therapy versus Enzalutamide in asymptomatic men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2021; 39(12): 1371-82

Metastasiertes hormonsensitives und kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mHSPC, mCRPC)

Update: systemische Therapie bei metastasiertem Prostatakarzinom

Im Cancer-Update 2022 mit Schwerpunkt auf Hoden- und Prostatakrebs des Comprehensive Cancer Center Vienna (CCC Wien) gab Univ.-Prof. Dr. Gero Kramer, Leiter der Ambulanz für Uro-Onkologie an der Medizinischen Universität Wien, ein Update zur systemischen Therapie beim metastasierten Prostatakarzinom.

Die neuen Therapien bei metastasiertem Prostatakarzinom überschlagen sich, sodass wir kaum noch Ergebnisse zu Überlebenszeiten abwarten können, bevor schon die nächsten Therapien angekündigt werden“, leitete Kramer ein. Die alleinige Therapie mit Androgendepression (ADT) bei mHSPC bewirkt eine Verlängerung der Überlebenszeit (OS; „overall survival“) von nur 3,5 Jahren und eine Tumorprogression nach bereits einem Jahr.¹ Dies fachte die Diskussion über effektive Kombinations-therapien von ADT mit einer neuen hormonellen Therapie (NHT; Enzalutamid, Apalutamid, Darolutamid, Abirateron), Chemotherapie, aber auch Bestrahlung im Setting des mHSPC an.

Double-Therapie: Androgendepression plus ...

Studienergebnisse zu Double-Therapien (LATITUDE-Studie [ADT + Abirateron], ENZAMET-Studie [ADT + Enzalutamid]) lassen sich aufgrund des heterogenen Anteils von de novo metastasierten Patienten in den Studien nicht gut vergleichen. Die durchschnittliche Hazard-Ratio (HR) bei ADT plus NHT bei mHSPC liegt bei 0,6–0,8, der Überlebensbenefit bei 16 Monaten. Es stellt sich jedoch die Frage, ob der Einsatz einer Chemotherapie zusätzlich zu ADT + NHT vielversprechender ist als eine Double-Therapie. PEACE-1 verglich ADT + Abirateron + Docetaxel vs. ADT + Docetaxel und zeigte einen Benefit in der radiologischen Tumorprogression bei mCRPC von 2,5 Jahren im Tripeltherapiearm (HR: 0,5; 95% CI: 0,40–0,62; $p < 0,0001$) und bei „High volume“-Tumoren eine Verlängerung

des OS.² In der ARASENS-Studie, die ADT + Darolutamid + Docetaxel vs. ADT + Docetaxel bei de novo Rezidivpatienten untersuchte, ergab sich ein Überlebensbenefit im Tripeltherapiearm von 32% (HR: 0,68; 95% CI: 0,57–0,80; $p < 0,001$).³ Der Einsatz der Double-Therapie mit ADT + Docetaxel ist daher heute obsolet.

Radiotherapie: neue Therapiestudien zu Lutetium-177-PSMA-617

Am Institut für Urologie der Medizinischen Universität werden gemeinsam mit dem Institut für Radiologie neue Therapiestudien zu Lutetium-177-PSMA-617 durchgeführt. Eine Studie ergab, dass eine lokale Bestrahlung zusätzlich zu ADT + NHT bei neu diagnostizierten „Low volume“-Prostatatumoren das Leben verlängert.⁴ Aufgrund der höheren Sensitivität des PSMA-PET-Scans für Lymphknoten- und Knochenmetastasen können Prostatakarzinompatienten früher behandelt werden als noch zu Zeiten der alleinigen, konventionellen Bildgebung (CT, Knochenscan). „Im oligometastasierten Setting haben sich Vorteile für die lokale Bestrahlung im Vergleich zur Observation gezeigt“, so Kramer. Der Experte wies auf die zukünftige Wichtigkeit von molekularpathologischen Analysen (Biomarkern) hin, die zwischen „High“- und „Low volume“-Prostatakarzinomen leichter unterscheiden lassen werden. Liegt eine Risikomutation bei Patienten vor, ist es effektiver, die Metastase lokal zu bestrahlen als nicht zu bestrahlen.⁵ „Molekulare Charakterisierungen von Metastasen könnten uns in

KEYPOINTS

- *Zukünftig wird es beim metastasierten Prostatakarzinom wichtig sein, früher und kombiniert zu behandeln.*
- *Molekularpathologische Biomarker könnten zukünftig einen hohen Stellenwert in der molekularen Charakterisierung von Metastasen haben.*
- *Bei Risikomutationen scheint eine lokale Bestrahlung einer Metastase effektiver als keine Radiotherapie.*
- *Kombinationstherapien bei metastasiertem Prostatakarzinom zeigen gegenüber einer Single-Therapie mittels Androgendepression einen Überlebensbenefit.*

Zukunft bei der Entscheidung helfen, welche Metastasen wie früh bestrahlt werden müssen“, so Kramer.

Therapeutische Möglichkeiten bei mCRPC?

Beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) besteht die Möglichkeit, eine Chemotherapie oder Radionuklidtherapie durchzuführen, wenn diese zuvor noch nicht gegeben wurden, bzw. PARP-Inhibitoren zu geben. Aktuell erhält ein Drittel der Patienten mit mCRPC keine weitere Therapie nach erfolgter First-Line-Therapie mit ARTA (ADT und NHT).⁶ Dennoch konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit mCRPC, die nach einer ADT eine Tumorprogression aufwiesen, eine Chemotherapie mit Cabazitaxel wirkungsvoller ist als eine NHT (medianes progressionsfreies Überleben [PFS]: 4,4 Monate mit Cabazi-

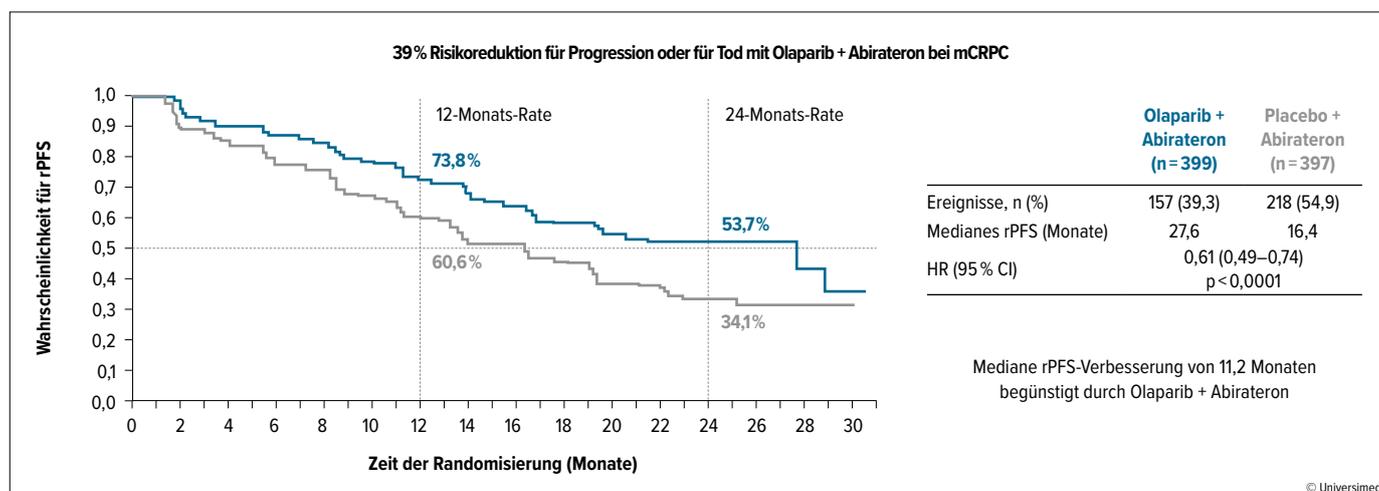


Abb. 1: PROpel-Studie: verlängertes radiologisches progressionsfreies Überleben mit Olaparib + Abirateron bei mCRPC (präsentiert am ASCO GU 2022 von Saad F.)¹¹

taxel vs. 2,7 Monate mit NHT; HR für Progression oder Tod: 0,52; 95% CI: 0,40–0,68; p<0,001).⁷ U. a. weisen NHT fünfmal häufiger kardiologische Nebenwirkungen auf als die Chemotherapie mit Cabazitaxel. Klinische Endpunkte zeigen, dass die Radionuklidtherapie mit Lutetium-177-PSMA sich statt einer zweiten Chemotherapie durchsetzen könnte (medianes radiologisches PFS: 8,7 vs. 3,4 Monate; HR: 0,40; 99,2% CI: 0,29–0,57; p<0,001).^{8,9} „Wir wissen jedoch, dass Patienten mit FDG-PET-positiven Metastasen auf eine Radionuklidtherapie nicht ansprechen“, schränkte Kramer ein.

PARP-Inhibitoren bei mCRPC

Der PARP-Inhibitor Olaparib lieferte einen signifikanten Überlebensvorteil bei Patienten mit Mutationen in den Reparaturgenen BRCA1 und BRCA2.¹⁰ Es stellt sich aber die Frage, ob es vorteilhaft ist, PARP-Inhibitoren mit anderen Substanzen bei mCRPC zu kombinieren. Die PROpel-Studie zeigte hier Vorteile durch eine 39%ige Risikoreduktion für Krankheitsprogression und Tod bei Olaparib + Abirateron (medianes radiologisches PFS 27,6 Monaten) vs. Abirateron + Placebo (rPFS 16,4 Monate; HR: 0,61; 95% CI: 0,49–0,74; p<0,0001; Abb. 1).¹¹

Die MAGNITUDE-Studie verglich den PARP-Inhibitor Niraparib + Abirateron vs. Placebo + Abirateron in Patientenkohorten mit Mutationen (ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDK12, CHEK2, FANCA, HDAC2, PALB2) und ohne Mutationen.¹² In der mu-

tationsnegativen Kohorte zeigte sich ein schlechteres Ansprechen auf die PARP-Inhibitor-Therapie als in der mutationspositiven Kohorte (Risikoreduktion für Progression oder Tod 27% vs. 47%).¹³ Erst am 14. 11. 2022 hat die EMA (European Medicines Agency) die Therapie von Abirateron + Olaparib bei mCRPC zugelassen, unabhängig davon, ob zuvor mit Hormontherapie oder Hormontherapie und Chemotherapie behandelt wurde, was das Therapieschema ARTA auf ARTA erstmalig möglich macht.

Fazit

„Besonders bei mCRPC können alle vorhandenen therapeutischen Möglichkeiten schon früher angedacht werden, mit Ausnahme der Chemotherapie, die letztgerneigt werden sollte“, fasste Kramer zusammen. ■

Bericht: Vera Weininger, BA

■0615

Quelle:

„Update systemische Therapie für das metastasierte Prostatakarzinom“, Vortrag von Univ.-Prof. Dr. Gero Kramer, Universitätsklinik für Urologie, Medizinische Universität Wien, im Rahmen des Cancer Update CCC Vienna Prostata- und Hodenkrebs am 15. November 2022

Literatur:

1 James ND et al.: Survival with newly diagnosed metastatic prostate cancer in the „docetaxel era“: data from 917 patients in the control arm of the STAMPEDE trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol* 2015; 67(6): 1028-38 **2** Fizazi K et al.: A phase III trial with a 2x2 factorial design in

men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer: overall survival with abiraterone acetate plus prednisone in PEACE-1. *Präsentiert am ESMO 2021: Abstract No. LBA5_PR 3* Smith M et al.: Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2022; 386: 1132-42 **4** Parker CC et al.: Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392(10162): 2253-66 **5** Deek M et al.: Long-term outcomes and genetic predictors of response to metastasis-directed therapy versus observation in oligometastatic prostate cancer: analysis of STOMP and ORIOLE trials. *J Clin Oncol* 2022; 40(29): 3377-82 **6** Chowdhury S et al.: Real-world outcomes in first-line treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: the Prostate Cancer Registry. *Target Oncol* 2020; 15(3): 301-15 **7** de Wit R et al.: Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; 381(26): 2506-18 **8** Morris M et al.: Phase III study of lutetium-177-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION). *Präsentiert am ASCO 2021 Annual Meeting: Abstract No. LBA4 9* Sartor O et al.: Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2021; 385: 1091-1103 **10** Hussain M et al.: Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020; 383(24): 2345-57 **11** Saad F: Phase III trial of olaparib and abiraterone versus placebo and abiraterone as first-line therapy for patients with mCRPC. *Präsentiert am ASCO GU 2022 12* Chi KN et al.: Phase 3 MAGNITUDE study: first results of niraparib (NIRA) with abiraterone acetate and prednisone (AAP) as first-line therapy in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with and without homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *J Clin Oncol* 2022; 40(6)

Individualisierte Therapie nach Krankheitsstadien beim Prostatakarzinom

Die Therapie des Prostatakarzinoms entwickelt sich zunehmend in Richtung Individualisierung. Dies betrifft sowohl die initialen, lokalen Maßnahmen als auch die systemische Therapie der weit fortgeschrittenen Erkrankung. Auf dem Weg zur individuellen Therapie sind freilich noch zahlreiche Forschungsaufgaben zu lösen.

Das Konzept einer fokalen Therapie des Prostatakarzinoms ist keineswegs neu. Bereits 1937 publizierte eine amerikanische Gruppe eine Fallserie von Patienten, bei denen mit zufriedenstellenden Erfolgen Hemiprostatektomien vorgenommen worden waren. Neue technische Optionen wurden in den 1990er-Jahren mit der Einführung des HIFU („high intensity focused ultrasound“) eröffnet, der die gezielte Ablation von Prostatagewebe ermöglichte und zunächst bei der benignen Prostatahyperplasie zum Einsatz kam. Prof. Dr. Ganesh Palapattu von der University of Michigan weist darauf hin, dass Univ.-Prof. Dr. Michael Marberger und seine Gruppe an der Wiener Universitätsklinik für Urologie maßgeblich an dieser Entwicklung beteiligt waren.

Fokale Therapie derzeit nur in Studien empfohlen

Mittlerweile ist die fokale Therapie auch beim Prostatakarzinom zumindest in Diskussion. Die Strategie besteht darin, so Palapattu, nur den Tumor zu entfernen und die restliche Prostata möglichst unbeschädigt zu hinterlassen. So kann in ausgewählten Fällen eine radikale Prostatektomie vermieden oder zumindest verzögert werden. Das Risiko von Nebenwirkungen wie erektile Dysfunktion oder Inkontinenz ist geringer. In weiterer Folge kann sowohl die fokale Therapie bei Bedarf wiederholt als auch eine radikale Operation durchgeführt werden. Allerdings soll eine fokale Therapie laut EAU-Leitlinien derzeit nur im Rahmen von klinischen Studien oder prospektiven Kohorten zum Einsatz kommen, wie Palapattu unterstreicht. Auch die NCCN-Empfehlungen raten vom routinemäßigen Einsatz ab und weisen auf fehlende Langzeitdaten hin.

Die offenen Fragen beginnen bei der Patientenselektion, so Palapattu. Der ideale Patient hat eine fokale, aber klinisch signifikante Erkrankung ohne Hochrisikozzeichen, die im MR sichtbar und ausreichend weit von vitalen Strukturen entfernt ist. Unklar ist, ob und wie weit genomische Biomarker relevant sind. Kontraindikationen sind unter anderem eine sehr große Prostata, große Kalzifizierungen oder entzündliche Darmerkrankungen. Palapattu betont jedoch, dass eine genaue und evidenzbasierte Definition der für die fokale Therapie geeigneten Patientenpopulation noch aussteht.

Potenziell problematisch ist das präzise Auffinden der Läsionen, die ablatiert werden sollen. In diesem Zusammenhang weist Palapattu auf große Differenzen in der Qualität der Bildgebung in unterschiedlichen Zentren sowie auf unterschiedliche Interpretationen des Materials durch verschiedene befundende Radiologen hin. Doch selbst bei guter Qualität könne MRT „nicht alles sehen“. Detaillierte Informationen liefern schließlich die systematische Biopsie, bei Bedarf auch als Biopsie mithilfe von MRT-Bildgebung und Ultraschalltechnik (Fusionsbiopsie) sowie die Template-Mapping-Biopsie, bei der die Entnahme der Biopsate durch ein Brachytherapiegrid in Abständen von jeweils 5 mm erfolgt. Diese werden in einem dreidimensionalen Koordinatensystem ausgewertet, wodurch sich die Lokalisation der Herde genau bestimmen lässt. Die Tatsache, dass es sich in der großen Mehrzahl der Fälle um multifokale Tumoren handelt, erschwert die fokale Therapie ebenso wie histologische und genomische Heterogenität des Tumors. Palapattu: „Wenn wir wüssten, welche Herde die gefährlichen sind, könnten wir die meisten Tumoren

KEYPOINTS

- Die Strategie der fokalen Therapie ist es, nur den Tumor zu entfernen und die restliche Prostata möglichst unbeschädigt zu hinterlassen.
- In ausgewählten Fällen kann eine radikale Prostatektomie vermieden oder verzögert werden.
- Das Risiko für eine erektile Dysfunktion oder Inkontinenz ist geringer.
- Die fokale Therapie kann wiederholt werden oder es kann eine radikale Operation durchgeführt werden.
- Die fokale Therapie soll laut EAU-Leitlinien nur im Rahmen von klinischen Studien oder prospektiven Kohorten zum Einsatz kommen.

fokal behandeln. Aber das wissen wir heute noch nicht. Es ist nicht immer die größte Läsion und es ist auch nicht zwingend die Läsion mit der höchsten histologischen Malignität.“

Fallserien und Kohortenstudien

Die Ablation der Läsionen kann mit einer Vielzahl unterschiedlicher Techniken erfolgen. Palapattu nennt unter anderem den bereits erwähnten HIFU, die Kryoablation, die fokale Laserablation, die fotodynamische Therapie, Gold-Nanopartikel und einige mehr. Palapattu unterstreicht, dass die Technik der Ablation vermutlich wenig Einfluss auf das Outcome hat und es letztlich vor allem darum gehe, den Tumor verlässlich zu treffen. Dabei können unterschiedlich große Areale der Prostata zerstört werden. Dies reicht von rein fokaler Ablation bis hin zur extensiven Ablation (Entfernung der halben Prostata). Wie bei allen onkologischen

Eingriffen ist auf die Randzone des Tumors zu achten – auch wenn diese im Rahmen einer Ablation nicht bewertet werden kann, sondern abgeschätzt werden muss.

Nach aktuellem Wissensstand soll die Nachbeobachtung mittels Bildgebung nach sechs und nach 24 Monaten erfolgen, eine Bestimmung des PSA im ersten Jahr nach der Ablation alle drei Monate und in weiterer Folge alle sechs Monate. Eine Biopsie nach sechs Monaten kann zusätzliche Klarheit bringen. Ein funktionelles Assessment wird nach drei und sechs Monaten sowie in weiterer Folge jährlich empfohlen. Hinsichtlich der Komplikationsraten weist Palapattu auf Fallserien hin, die für den fokalen HIFU deutlich weniger Inkontinenz und erektile Dysfunktion zeigen als für radikale Prostatektomie oder Strahlentherapie. Eine prospektive Fallserie von 122 Patienten, deren Intermediate- bis High-Risk-Karzinome mittels Kryoablation behandelt wurden, zeigt nach drei Jahren ein FFS (Failure-Free Survival) jenseits der 90%. In der Subgruppe der Patienten mit Hochrisikotumoren lag das FFS noch bei 84,7%. Inkontinenz wurde bei keinem Patienten beobachtet, 16,1% gaben erektile Dysfunktion an.¹

Daten über die bislang längsten Beobachtungszeiten liefert eine Analyse von mehr als 1300 Patienten, die an 13 britischen Zentren mit HIFU behandelt worden waren. In dieser Kohorte lag das FFS nach sieben Jahren bei 69%, wiederholte fokale Therapien waren bei 252 Patienten er-

forderlich, in 92 Fällen war schließlich eine RPE unvermeidbar. Die Risikoeinstufung des Tumors hatte wenig Einfluss auf das Outcome. Über 84 Monate war die Prognose von Patienten mit Intermediate- oder High-Risk-Tumoren nur minimal schlechter als in der gesamten Kohorte (Abb. 1).² Eine Metastasierung trat bei drei Patienten ein, bei einem Patienten führte sie auch zum Tode. Für die Zukunft erwartet Palapattu Verbesserungen im Bereich Imaging, bessere Möglichkeiten, relevante Läsionen zu identifizieren, sowie evidenzbasierte Empfehlungen betreffend die Nachsorge.

Immer mehr Optionen in der kastrationsresistenten Situation

Nicht nur in der Frühphase der Erkrankung, sondern auch in der metastasierten Situation entwickelt sich das Management des Prostatakarzinoms in Richtung einer personalisierten Therapie. War im Jahr 2004 für Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom Docetaxel noch die einzige Option, so standen Ende 2022 darüber hinaus noch die ARTA (Androgen Receptor-Targeted Agents), Ra-223 sowie für Patienten mit BRCA-1- oder BRCA-2-Mutation der PARP-1-Inhibitor Olaparib zur Verfügung. In dieser neuen Situation ergibt sich als neue Herausforderung die Wahl der geeigneten Therapie für den individuellen Patienten. Die Situation wird noch dadurch er-

schwert, dass gegen alle eingesetzten Substanzen auch Resistenzen auftreten, die nicht beherrschbar sind und die Therapieergebnisse massiv verschlechtern können. Diese Resistenzen können bereits zu Therapiebeginn (primär) vorhanden sein oder unter Therapie (sekundär) auftreten. Daher sei es von hoher Wichtigkeit, diese Resistenzen voraussagen und die Verschreibungen entsprechend anpassen zu können, so Prof. Dr. Péter Nyirády von der Budapester Semmelweis-Universität. Hier bestehen Bedarf an verstärkter Grundlagenforschung und Potenzial für die rasche Translation der Ergebnisse in die Klinik.

Auf der Suche nach Biomarkern zur Prädiktion von Resistenzen

Als Beispiel für ein solches Vorgehen nennt Nyirády das Adhäsionsmolekül CD44, das zunächst in Prostatakarzinom-Zelllinien als Marker für Resistenz gegenüber Docetaxel identifiziert wurde. In weiterer Folge zeigte sich, dass hohe CD44-Spiegel im Serum von Docetaxel-behandelten Patienten mit geringem Gesamtüberleben assoziiert waren. In einem nächsten Schritt gelang es – dies allerdings bislang nur in der Zellkultur – durch Ausschaltung von CD44 auch die Resistenz gegenüber Docetaxel auszuschalten.³ In Zelllinien mit Resistenz gegenüber Enzalutamid wurden 278 überexprimierte Proteine gefunden.⁴ Nach dem gleichen Verfahren wurden auch Proteine gesucht, die mit Resistenz gegenüber Abirateron assoziiert sind. Eine entsprechende Arbeit der gleichen Gruppe befindet sich aktuell im Publikationsprozess. Insgesamt wurden in vitro bislang mehr als 500 Proteine gefunden, die bei Resistenzen gegen Docetaxel, Abirateron oder Enzalutamid hochreguliert sind, so Nyirády. Diese Ergebnisse gelte es nun in klinische Daten umzusetzen. ■

Bericht: **Reno Barth**

■0615

Quelle:

„Focal therapy for prostate cancer: What is old is new again“, Vortrag von Dr. Ganesh S. Palapattu im Rahmen des 8. Michael J. Marberger Annual Meeting “Frontiers in Urology” am 16. Dezember in Wien

Literatur:

1 Shah TT et al.: Eur Urol 2019; 76(1): 98-105 2 Reddy D et al.: Eur Urol 2022; 81(4): 407-13 3 Keresztes D et al.: J Cell Mol Med 2022; 26(4): 1332-7 4 Csizsari A et al.: Int J Cancer 2022; 151(8): 1405-19

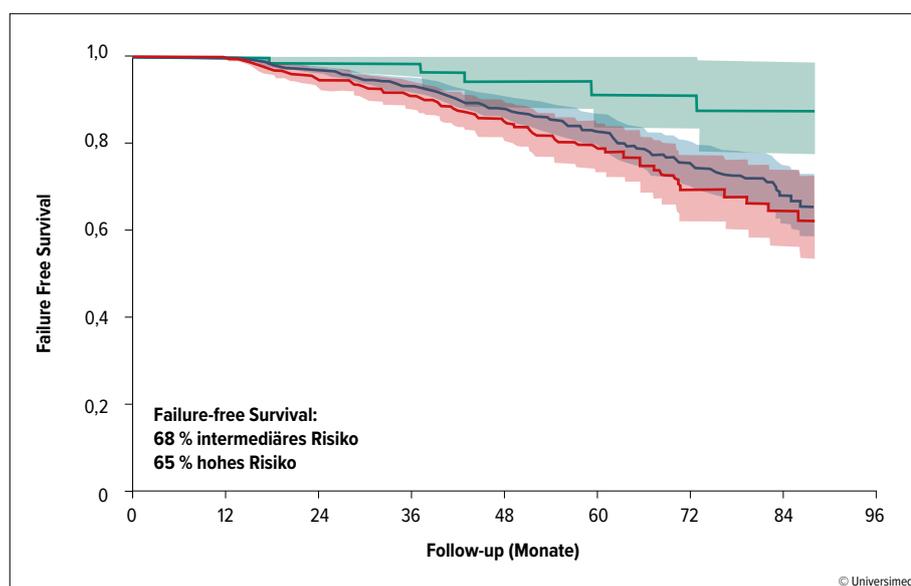


Abb. 1: Failure-free Survival nach Fokaltherapie mit HIFU bei 1379 Männern mit nichtmetastasiertem Prostatakrebs: eine 15-jährige Erfahrung mehrerer Institute



Nierenzellkarzinom

„Lessons learned“ von rezenten Studien

Das Jahr 2022 war in Bezug auf Erkenntnisse beim Nierenzellkarzinom im Wesentlichen von vier Themen geprägt: Updates und neue Studien 1. aus dem adjuvanten und 2. dem metastasierten Setting, 3. Neuigkeiten zum Thema Biomarker und 4. Fortschritte beim nichtklarzelligen RCC und beim Von-Hippel-Lindau-Syndrom (VHL).

Adjuvante Therapie

Pembrolizumab ist als adjuvante Therapie des Nierenzellkarzinoms zugelassen und wird im klinischen Alltag Patienten mit intermediär-hohem oder hohem Rückfallsrisiko sowie Patienten nach kompletter Resektion von Metastasen angeboten (Tab. 1).

Der zu erwartende Benefit in Bezug auf eine Verlängerung des rückfallsfreien Überlebens („disease-free survival“, DFS) ist je nach Risikogruppe unterschiedlich. Den größten Benefit hatten Patienten nach Resektion von Metastasen (72%ige Verbesserung), gefolgt von Patienten mit Sarkomatoid-entarteten Tumoren (46%ige Verbesserung), hohem Risiko nach entsprechender Definition in der Studie (40%ige Verbesserung) und intermediär-hohem Risiko (32%ige Verbesserung).¹ Um den individuellen Benefit beim einzelnen Patienten zu erfassen, wären präzisere Risikoscores wünschenswert, wie etwa der am ASCO-GU Kongress präsentierte 22-Gen-EMT-Score (Abb. 1).² Patienten mit einem hohen „Epithelial to mesenchymal transition“(EMT)-Score hatten nach dieser molekularen Analyse ein signifikant höheres Risiko für Metastasierung (HR: 7,2).

Enttäuschend waren hingegen die Ergebnisse anderer adjuvanter Studien, die

2022 vorgestellt wurden: Die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab war durch Schwierigkeiten in der Realisierung der Behandlung geprägt.³ 43% der Patienten mussten die Therapie abbrechen und es konnte kein Vorteil in Bezug auf das DFS gezeigt werden. Ebenso wenig erfolgreich waren die adjuvante Studie mit Atezolizumab⁴ und die PROSPER-Studie, die eine einmalige neoadjuvante Gabe von Nivolumab, gefolgt von neuen Gaben Nivolumab postoperativ, vorsah.⁵

Erstlinientherapie in metastasierter Situation

Updates der vier Kombinationsstudien CheckMate-214, KEYNOTE-426, CheckMate-9ER und CLEAR bestätigten die Wirksamkeit aller Strategien hinsichtlich ihrer Überlegenheit im Gesamtüberleben (OS), progressionsfreien Überleben (PFS) und bei den Ansprechraten (ORR) im Vergleich zu Sunitinib. Tabelle 2 stellt die wesentlichen Ergebnisse der schon etablierten Erstlinienstrategien dar. Demnach ist der Nachbeobachtungszeitraum für die CheckMate-214-Studie mit Nivolumab + Ipilimumab am längsten. In Bezug auf die Reduktion des Risikos zu versterben im Vergleich zu Sunitinib sind alle Strategien jedoch vergleichbar. Die Ansprechraten

KEYPOINTS

- Nicht alle adjuvanten Therapiekonzepte funktionieren, wenngleich der mechanistische Ansatz vergleichbar ist.
- ICI-ICI- und ICI-TKI-Kombinationen punkten durch solide Ergebnisse auch nach längerem Follow-up.
- Die Ergebnisse der ersten Tripletherapiestudie sind etwas enttäuschend, können aber eine Nische für ausgewählte Patienten darstellen.
- Die Biomarkerforschung macht weitere Fortschritte und die Mikrobiommanipulation etabliert sich immer mehr.
- Der neue HIF-2-alpha-Inhibitor Belzutifan verändert das Schicksal von Patienten mit VHL-Syndrom.

sind bei der Kombination aus Lenvatinib und Pembrolizumab am höchsten, die Ansprechdauer ist jedoch bei der Kombination Nivolumab+Ipilimumab am längsten. Letztere ist wiederum weniger überzeugend bei der Reduktion des Risikos für primäre Progression. Insgesamt müssen aber solche Vergleiche zwischen den einzelnen Studien mit Vorbehalt betrachtet werden, da sich die Patientenpopulationen doch deutlich voneinander unterscheiden.

Im Erstliniensetting werden aktuell viele weitere Kombinationsstrategien in

Intermediär-hohes Risiko		hohes Risiko		M1 NED
pT2	pT3	pT4	jegliche pT	
Grad 4 oder sarkomatoid	jeglicher Grad	jeglicher Grad	jeglicher Grad	NED nach Resektion von oligometastasierter Stelle ≤ 1 Jahr nach Nephrektomie
N0	N0	N0	N+	
M0	M0	M0	M0	
NED: „no evidence of disease“				

Tab. 1: Übersicht zu Nierenzellkarzinom-Risikogruppen inkl. Tumorstaging, denen eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab angeboten werden kann

Das günstigste, lieferbare
Sildenafil 50 mg zu 12 Stück
und 100 mg zu 12 Stück¹

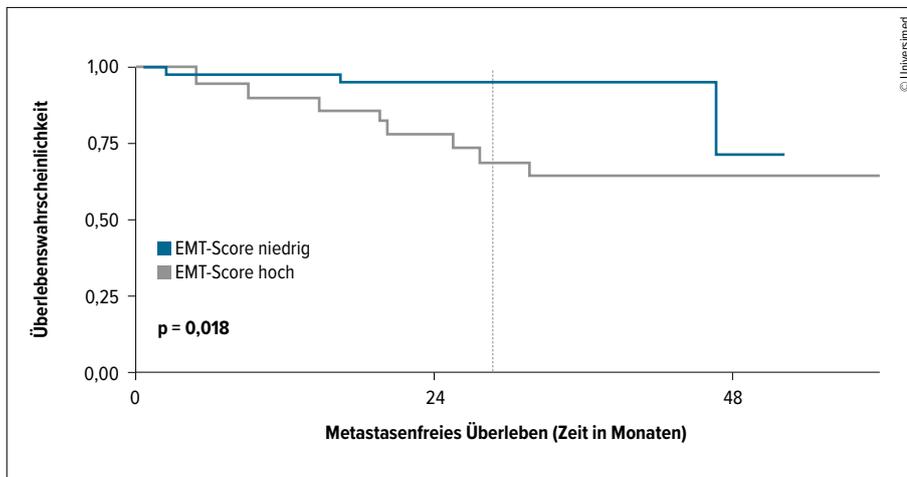


Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenswahrscheinlichkeit je nach Höhe des „Epithelial to mesenchymal transition“ (EMT)-Scores bei klarzelligem Nierenzellkarzinom (nach Motzer RJ et al. 2022)²

Alle Risikogruppen	CheckMate-214	KEYNOTE-426	CheckMate-9ER	CLEAR ⁴
Follow-up in Monaten	60	42,8	32,9	33,7
Risikoreduktion Tod	28	27	30	28
ORR und prozentuelle CR	39 12	60 10	56 12	71 17
Dauer des Ansprechens	NR	23	23	26
prozentuelle Risikoreduktion primäre Progression	14	32	44	58

ORR: objektive Ansprechrate, CR: komplette Remission,

Tab. 2: Ergebnisse einer Kombinationsstudie der etablierten Erstlinienstrategien der Studien CheckMate-214, KEYNOTE-426, CheckMate-9E-R und CLEAR (nach Albiges L et al., ESMO Open 2021; Rini Bi et al.: J Clin Oncol 2021; Powles T et al.: ASCO GU 2022 Abstract 350; Porta C et al.: ESMO 2022)

Studien getestet, denn es gibt zahlreiche „Immune-Escape“-Mechanismen, die durch die aktuellen Substanzen nur unzureichend oder gar nicht adressiert werden. Am ESMO-Kongress 2022 wurden auch die Ergebnisse der ersten Tripletstudie präsentiert. Die COSMIC-313-Studie war eine randomisierte Phase-III-Studie, die die Triplettherapie Nivolumab+Ipilimumab+Cabozantinib mit Nivolumab+Ipilimumab verglich.⁶ Der primäre Endpunkt, das PFS, wurde erreicht (PFS 11,3 Monate vs. nicht erreicht, $p=0,013$). Insgesamt konnte die Triplettherapie aber wegen des noch fehlenden OS-Benefits und der im Vergleich zu einer dualen Therapie geringen Remissionsraten/Komplettremissionsraten (43% und 3%) vorerst die Erwartungen nicht erfüllen.

Biomarker

2022 wurden auch deutliche Fortschritte beim Thema Biomarker erzielt. Dizman et al. (Nature Medicine 2022) konnten in einer randomisierten Studie demonstrieren, dass die Zugabe eines bifidogenen Probiotikums die Remissionsraten und das PFS bei Patienten mit einer Nivolumab+Ipilimumab-Therapie signifikant verbessert (ORR 58% vs. 20%, PFS 12,7 vs. 2,5 Monate).

Die Autoren der BIONIKK-Studie wiederum konnten zeigen, dass durch molekulare Charakteristika Patienten identifiziert und differenziert werden können, die entweder eine duale Immuncheckpoint-Inhibition (ICI-ICI) oder nur eine Monotherapie mit Nivolumab benötigen. Zudem konnte eine Patientenpopulation identi-



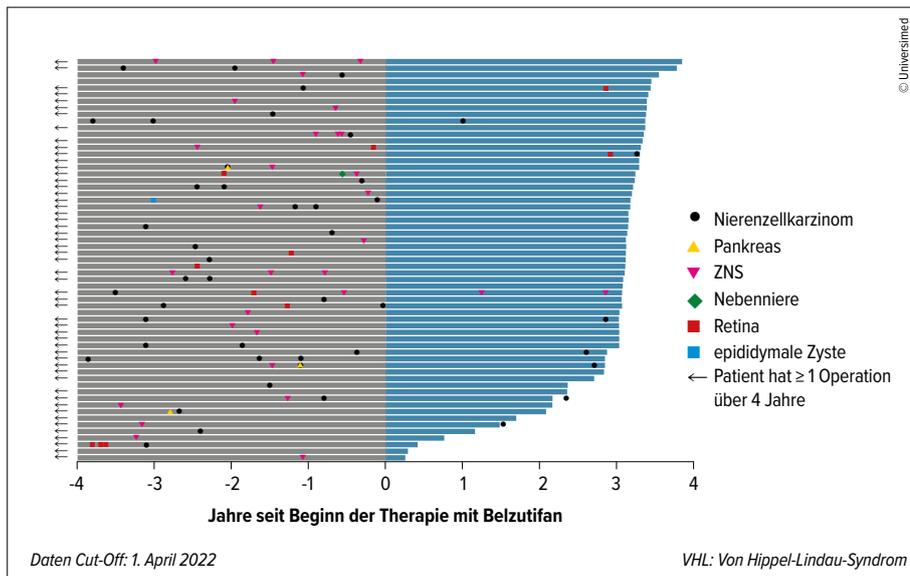


Abb. 2: Rückgang von krankheitsbezogenen VHL-Operationen durch den HIF-2-alpha-Inhibitor Belzutifan (nach Srinivasan R. 2022)¹³

ziert werden, die am besten bzw. ausreichend mit einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) behandelt werden sollte.⁷

Mit der intratumoralen Heterogenität haben sich Roussel et al. beschäftigt.⁸ Die Autoren konnten zeigen, das Pankreasmetastasen eines Nierenzellkarzinoms weniger PD-L1 exprimieren, weniger B-Zellinfiltrate haben und mehr Polybromo-1-Mutationen aufweisen, was in einem wenig immunogenen Phänotyp mit geringerem Ansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren resultiert.

Neuigkeiten zum nichtklarzelligen RCC (nccRCC) und zum Von-Hippel-Lindau(VHL)-Syndrom

ICI-TKI-Kombinationen sind auch beim nccRCC erfolgreich, wie Studien aus 2022 belegen. Lee et al. haben die Kombination Nivolumab+Cabozantinib in einer Phase-II-Studie bei 47 Patienten mit nccRCC untersucht.⁹ Nur Patienten mit chromophobem RCC (Kohorte 2) hatten keinerlei Ansprechen. Kohorte 1 hingegen, mit Patienten mit unterschiedlichen nccRCC-Varianten, zeigte eine ORR von 48% und ein medianes PFS von 12,5 Monaten. Auch die Kombination Lenvatinib+Pembrolizumab ist bei nccRCC aktiv.¹⁰ In diese Phase-II-Studie wurden 82 Patienten eingeschlossen, die ORR betrug 47,6% und das mediane PFS war nach 8 Monaten Nachbeobachtungszeit noch nicht erreicht.

Sehr beeindruckend sind die Erfolge bei Patienten mit VHL-Syndrom. Bereits 2021 konnten Jonasch et al. zeigen, dass der HIF-2-alpha-Inhibitor Belzutifan bei dieser Erkrankung sehr aktiv ist.^{11,12} Das 36-Monats-Update dieser Phase-II-Studie bei 61 Patienten zeigte eine ORR von 64% bei den Nierenzellkarzinomen, die im Rahmen der Erkrankung entstanden.¹³ Zudem konnte auch beeindruckende Wirksamkeit an anderen Stellen, wo sich die Erkrankung manifestiert, berichtet werden: Bei 44% der Patienten kam es zu Remissionen der ZNS-Hämangioblastome, 91% der Patienten hatten ein objektives Ansprechen der neuroendokrinen Pankreastumoren und bei 100% der Patienten war eine Verbesserung bei retinalen Hämangioblastomen zu beobachten. Der enorme Benefit dieser neuen Strategie ist vor allem dann gut zu verstehen, wenn man sich den dramatischen Rückgang der notwendigen Operationen, die üblicherweise bei dieser Erkrankung typisch sind, veranschaulicht (Abb. 2).

Aufgrund der Erfolge beim VHL-Syndrom wird Belzutifan auch in Kombination mit Cabozantinib beim sporadischen RCC im Rahmen von Studien geprüft. Erste Ergebnisse sind bereits vielversprechend: Bei therapienaiven Patienten lag die ORR bei 57%, wovon 6% auch eine Komplettremission erzielten, die mediane Remissionsdauer liegt bei 28,6 Monaten und das mediane PFS und OS sind nach einem Follow-up von 14 Monaten nicht erreicht.¹⁴

Zusammenfassung

Die letzten Jahre waren von stetigen Verbesserungen in der Therapie des Nierenzellkarzinoms gekennzeichnet. ■

Autorin:

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

Universitätsklinik für Urologie

Medizinische Universität Wien

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

■06

Literatur:

- Choueiri TK: Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New Engl J Med* 2021; 384: 829-41
- Cotta B et al.: Validation of a 22-gene epithelial-mesenchymal transition (EMT) prognostic signature in clear cell renal cell carcinoma. Präsentiert am ASCO GU 2022; Abstract 377
- Motzer RJ: Adjuvant nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) vs placebo (PBO) for localized renal cell carcinoma (RCC) at high risk of relapse after nephrectomy: Results from the randomized, phase III CheckMate 914 trial. Präsentiert am ESMO 2022; LBA 4
- Bex A: IMmotion010: Efficacy and safety from the phase III study of Atezolizumab vs placebo as adjuvant therapy in patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection. *ESMO 2022; LBA 66*
- Allaf M: Phase III randomized study comparing perioperative nivolumab (nivo) versus observation in patients (Pts) with renal cell carcinoma (RCC) undergoing nephrectomy (PROSPER, ECOG-ACRIN EA8143), a National Clinical Trials Network trial. Präsentiert am ESMO 2022; LBA 67
- Choueiri TK: Phase III study of cabozantinib (C) in combination with nivolumab (N) and ipilimumab (I) in previously untreated advanced renal cell carcinoma (aRCC) of IMDC intermediate or poor risk (COSMIC-313). Präsentiert am ESMO 2022; LBA 8
- Vano YA: Optimal molecular selection to benefit from nivolumab+ipilimumab in clear-cell renal cell carcinoma. *Lancet Oncol* 2022; 23(7): E318
- Roussel E et al.: First-line therapy for metastatic renal cell carcinoma with pancreatic metastases: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC). Präsentiert am ASCO-GU 2022; Abstract 317
- Lee CH et al.: Phase II Trial of cabozantinib plus nivolumab in patients with non-clear-cell renal cell carcinoma and genomic correlates. *J Clin Oncol* 2022; 40(21): 2333-2341
- Albiges L: Phase II KEYNOTE-B61 study of pembrolizumab (Pembro) + lenvatinib (Lenva) as first-line treatment for non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC). Präsentiert am ESMO 2022; Abstract 14480
- Jonasch E et al.: Belzutifan for renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *New Engl J Med* 2021; 385: 2036-46
- Schmidinger M. et al.: Changing the course of an orphan disease. *New Engl J Med* 2021; 385(22): 2090-1
- Srinivasan R: Belzutifan, a HIF-2α Inhibitor, for von Hippel-Lindau (VHL) disease-associated neoplasms: 36 months of follow-up of the phase II LITE-SPARK-004 study. präsentiert am ESMO 2022; LBA69
- Choueiri TK: Phase II study of Belzutifan plus Cabozantinib as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC): Cohort 1 of LITESPARK-003. *ESMO 2022; Abstract 14470*



Fortgeschrittenes Peniskarzinom

Lymphknotenmanagement, Bildgebung, Staging – aktuelle Aspekte

Aktuelle Empfehlungen im fortgeschrittenen Stadium des Peniskarzinoms, betreffend die Auswahl der radiologischen Bildgebung unter Therapie, das Therapieregime und die Anzahl der Zyklen, beruhen auf einer spärlichen Datenlage mit geringer Evidenz. Das multidisziplinäre Vorgehen in einem erfahrenen Zentrum kann das Outcome dieser seltenen uroonkologischen Patientengruppe jedoch verbessern. Weitere Daten aus klinischen Studien (z. B. der kürzlich gestarteten InPACT-Studie zur neoadjuvanten Chemo- oder Chemoradiatio) werden hoffentlich zur Verbesserung des klinischen Managements beitragen.

Das Plattenepithelkarzinom des Penis (PEC) ist eine seltene Erkrankung, die vor allem Männer in der 6. Lebensdekade betrifft. Das relative 5-Jahres-Überleben bei Patienten mit negativem Lymphknotenstatus beträgt ca. 94%, reduziert sich jedoch bei Vorhandensein positiver Lymphknoten auf 46–21%.^{1,2} Ein Leitlinien-konformes Lymphknotenmanagement ist für die optimale klinische Versorgung dieser Patienten daher von essenzieller Bedeutung. Eine systemische Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium gilt mittlerweile als Standard of Care.

Staging und Lymphknotenmanagement

Für Prognose und Therapie des PEC ist die TNM-Klassifikation entscheidend.³ Die letzte Version des TNM-Systems weist zwei signifikante Änderungen zur Vorversion auf: Eine perineurale Invasion wird nun dem T1b-Stadium zugeschrieben und hat daher ein ähnliches Risiko für inguinale Metastasen wie cT2-Primärtumoren.⁴ Außerdem wird pN1 definiert als ≥ 2 unilaterale inguinale Metastasen ohne extranodales Wachstum und pN2 als ≥ 3 unilaterale inguinale Lymphknoten (LK) oder bilaterale Metastasen.⁵

Im Rahmen retrospektiver Analysen hat sich die Bedeutung eines optimalen Lymph-

knotenmanagements bzw. der chirurgisch-invasiven LK-Abklärung auch bei Patienten mit klinisch negativem Lymphknotenstatus (cN0) mit zugrunde liegendem Hochrisiko-primärtumor für ein verlängertes Langzeitüberleben bestätigt.^{6,7} Bei einem cN0-Befund sollte daher immer eine invasive Lymphknotendiagnostik erfolgen, wenn bei einem Tumor im Stadium $\geq pT2$ „High grade“ eine lymphovaskuläre Invasion oder eine perineurale Invasion vorliegen.^{8–11}

Zum invasiven Staging kann entweder eine (dynamische) Sentinel-LK-Biopsie (SNB) oder eine superfizielle oder modifizierte inguinale Lymphknotendisektion (LND) durchgeführt werden. Lützen et al. kombinierten SNB mit präoperativer und intraoperativer Sonografie bei cN+-Patienten.¹² Die präoperative Sonografie und SNB hatten jeweils eine Sensitivität von 95% und 74% sowie eine Spezifität von 61% und 100% bei einem Follow-up von 2 Jahren. Kombiniert mit der intraoperativen Sonografie erhöhten sich Sensitivität und Spezifität auf 100%. Durch die Kombination konnten 21 LNDs vermieden werden und im medianen Follow-up von 46 Monaten zeigte sich kein Lymphknotenrezidiv.¹² Ein systematischer Review berichtete, dass eine Kombination von prä-SNB-Sonografie und Feinnadelaspirationszytologie (FNAC) die Rate an falsch negativen Befunden reduzieren kann.¹³ In einer dänischen Studie

KEYPOINTS

- Für das Langzeitüberleben ist ein optimales Lymphknotenmanagement ausschlaggebend.
- Eine invasive Diagnostik bei entsprechenden Risikofaktoren ist bei Patienten mit klinisch unauffälligen Lymphknoten indiziert.
- SPECT/CT identifiziert bei cN0- und cN1-Patienten mehrere und eine exaktere präoperative Lokalisation der Sentinellymphknoten als eine Szintigrafie.
- Level-1-Evidenz zur neoadjuvanten Chemo- oder Chemoradiatio vor Operation bei fortgeschrittenem Peniskarzinom ist durch die laufende InPACT-Studie zu erwarten.

von Jakobsen et al. zeigte die Kombination von SNB und FDG-PET-CT bei Patienten vor SNB eine Sensitivität von 94%.¹⁴ Nach negativer SNB kann für Patienten mit fehlendem Lymphknotenbefall eine „Active Surveillance“-Strategie gewählt werden. Bei einem pN1-Nachweis sollte eine komplette ipsilaterale LND vorgenommen werden. Bei einem pN2-Befund oder bei Nachweis eines extranodalen Wachstums werden eine ipsilaterale inguinale LND und eine einseitige oder beidseitige pelvine LND empfohlen.¹⁵

Die Einführung des SPECT/CT bei der SNB ermöglicht eine präoperativ exaktere Lokalisation der Sentinellymphknoten. Bisher gibt es dazu 3 Studien, welche zeigen, dass SPECT/CT mehr Sentinelknoten als eine Szintigrafie bei cN0- und cN1-Patienten identifiziert.^{12, 13, 16} Derzeit noch unklar ist, ob durch Einführung der SPECT/CT die Operationszeit reduziert

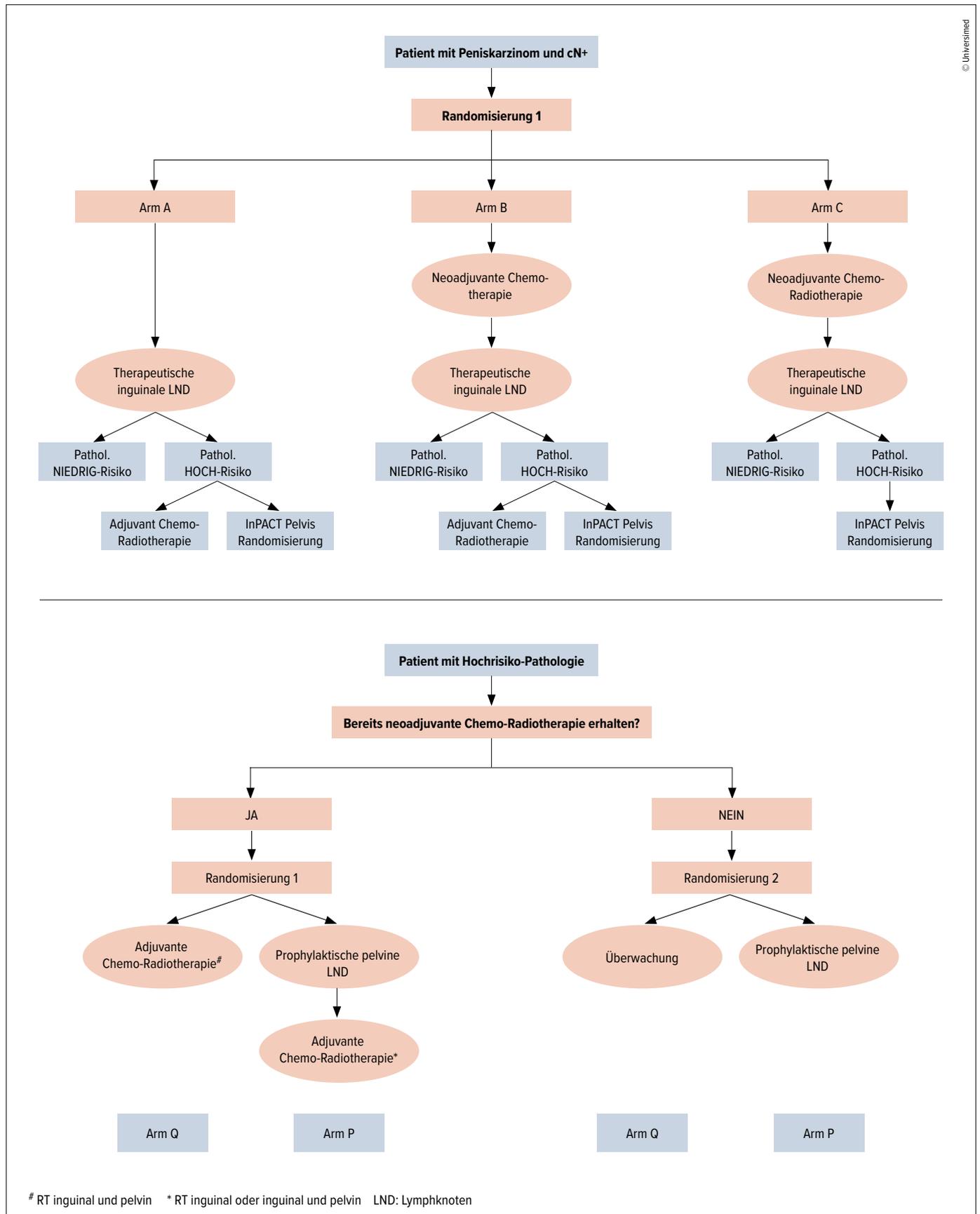


Abb. 1: Studiendesigndarstellung der InPACT-Studie (nach Canter DJ et al. 2019)²⁰

wird und die Genauigkeit der SNB zu einer Reduktion der falsch negativen Rate führt.

Eine Feinnadel-Aspirationsbiopsie (FNA) kann zusätzliche Informationen liefern und das weitere chirurgische Prozedere beeinflussen. Bei Niedrigrisikotumoren (pTis, pTa oder pT1a) mit klinisch auffälligen LK und negativer FNA wird eine Exzisionsbiopsie empfohlen. Bei Hochrisikotumoren mit cN+ und negativer FNA wird eine oberflächliche oder modifizierte LND empfohlen. Patienten mit positiver FNA und ≥ 3 positiven nodalen Läsionen oder suspekten pelvinalen LK im CT oder PET-CT können von einer neoadjuvanten Chemotherapie mit ggf. nachfolgender chirurgischer Sanierung profitieren.

Bildgebende Diagnostik

Grundsätzlich werden bei cN+ oder Hochrisikopatienten laut NCCN-Leitlinien ein CT oder ein MRT zum lokalen Staging empfohlen, die EAU-Leitlinien empfehlen außerdem ein FDG-PET-CT. Der Stellenwert von FDG-PET-CT-Untersuchungen bei cN0-Patienten wurde mehrfach untersucht, allerdings sind die Ergebnisse aller Studien aufgrund der niedrigen Patientenzahlen limitiert. In einer auf sieben Studien beruhenden Metaanalyse von Sadeghi et al. zeigte sich für das FDG-PET eine gepoolte Sensitivität von 56,5% (95% CI: 34,5–76,8%) pro Leiste bei cN0-Patienten.¹⁸ Souillac et al. berichteten, dass das FDG-PET-CT drei von vier Lymphknotenmetastasen bei cN0-Patienten korrekt identifizierte.¹⁹ Letztlich gibt es jedoch keine prospektive, randomisierte Studie, welche CT, MRT und FDG-PET vergleicht, somit ist die ideale Bildgebung bei Patienten mit cN+-Befund zum inguinalen Lymphknotenstaging nicht geklärt.

Zusätzliche Informationen über die Tumorausdehnung wie z. B. Invasion der Corpora cavernosa oder der Urethra können ein MRT oder eine farbcodierte Doppler-Sonografie bringen. Betreffend die Infiltration der Corpora cavernosa zeigten die Sonografie bzw. das MRT eine Sensitivität von 97% und 74% und eine Spezifität von 96% und 99%.¹⁷ Für die MRT-Bildgebung wurde in dieser Studie ein 1,5-Tesla-Gerät verwendet, bei einem 3-Tesla-Gerät könnte sich die Sensitivität nochmals verbes-

sern. Erwähnenswert ist außerdem, dass die Ergebnisse der Sonografie signifikant benutzerabhängige Resultate zeigten. Entsprechend den Empfehlungen von EAU- und NCCN-Leitlinien sollten jedoch beide Modalitäten im Rahmen der Planung einer Organ-erhaltenden Operation durchgeführt werden.

InPACT-Studie

Da es bisher kaum konklusive Level-1-Evidenz zur Versorgung von Patienten mit fortgeschrittenem PEC gibt, ist der besondere Stellenwert der seit 2017 rekrutierenden InPACT-Studie hervorzuheben. Der International Penile Advanced Cancer Trial (InPACT; Clinical-Trials.gov Identifier: NCT02305654) soll 400 Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Penis (zumindest positive inguinale Lymphknoten) im Vereinigten Königreich, den USA, Kolumbien und Kanada rekrutieren.²⁰ Ein Studienziel ist es, die Rolle der neoadjuvanten Therapie (Chemotherapie oder Chemoradiatio) vor chirurgischer Therapie zu evaluieren. Auch wird die Rolle der prophylaktischen pelvinalen LND nach inguinaler LND bei Patienten mit Hochrisikomerkmalen und Erhalt einer Radiochemotherapie untersucht. Das entsprechende Studiendesign ist in Abbildung 1 dargestellt. Mit diesem Studiendesign soll Klarheit bezüglich der Sequenzierung der Therapien beim lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom des Penis geschaffen werden. Ergebnisse werden Mitte/Ende 2024 bis Beginn 2025 erwartet. ■

Autorinnen:

Dr. Johanna Krauter

Mag. Dr. Melanie R. Hassler-Di Fratta, PhD

Universitätsklinik für Urologie

Medizinische Universität Wien

E-Mail: johanna.krauter@meduniwien.ac.at

■0615

Literatur:

1 Kirrander P et al.: Swedish National Penile Cancer Register: Incidence, tumour characteristics, management and survival. *BJU Int* 2016; 117(2): 287-92 2 Graafland NM et al.: Prognostic significance of extranodal extension in patients with pathological node positive penile carcinoma. *J Urol* 2010; 184(4): 1347-53 3 Paner GP et al.: Updates in the eighth edition of the Tumor-Node-Metastasis-Staging Classification for urologic cancers. *Eur*

Urol 2018; 73(4): 560-9 4 Sun M et al.: Development and external validation of a prognostic tool for prediction of cancer-specific mortality after complete loco-regional pathological staging for squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int* 2015; 116(5): 734-43 5 Pettaway CA: Penile cancer management in the United States: Regional centers of expertise are needed! *Ann Surg Oncol* 2019; 26(4): 928-9 6 Kroon BK et al.: Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. *J Urol* 2005; 173(3): 816-9 7 Hakenberg OW et al.: EAU-Guidelines on penile cancer: 2014 update. *Eur Urol* 2015; 67(1): 142-50 8 Solsona E et al.: Corpus cavernosum invasion and tumor grade in the prediction of lymph node condition in penile carcinoma. *Eur Urol* 1992; 22(2): 115-8 9 Hall MC et al.: Deoxyribonucleic acid flow cytometry and traditional pathological variables in invasive penile carcinoma: Assessment of prognostic significance. *Urology* 1998; 52(1): 111-6 10 Ficarra V et al.: Prognostic factors in penile cancer. *Urology* 2010; 76(2 Suppl 1): 66-73 11 Velazquez EF et al.: Histologic grade and perineural invasion are more important than tumor thickness as predictor of nodal metastasis in penile squamous cell carcinoma invading 5 to 10 mm. *Am J Surg Pathol* 2008; 32(7): 974-9 12 Lutzen U et al.: Value and efficiency of sentinel lymph node diagnostics in patients with penile carcinoma with palpable inguinal lymph nodes as a new multimodal, minimally invasive approach. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43(13): 2313-23 13 Zou ZJ et al.: Radiocolloid-based dynamic sentinel lymph node biopsy in penile cancer with clinically negative inguinal lymph node: An updated systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2016; 48(12): 2001-13 14 Jakobsen JK et al.: DaPeCa-3: promising results of sentinel node biopsy combined with (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in clinically lymph node-negative patients with penile cancer - a national study from Denmark. *BJU Int* 2016; 118(1): 102-11 15 Lont AP et al.: Pelvic lymph node dissection for penile carcinoma: Extent of inguinal lymph node involvement as an indicator for pelvic lymph node involvement and survival. *J Urol* 2007; 177(3): 947-52 16 Saad ZZ et al.: Investigating the role of SPECT/CT in dynamic sentinel lymph node biopsy for penile cancers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44(7): 1176-84 17 Bozzini G et al.: Role of penile doppler US in the preoperative assessment of penile squamous cell carcinoma patients: Results from a large prospective multicenter European study. *Urology* 2016; 90: 131-5 18 Sadeghi R et al.: Accuracy of 18F-FDG PET/CT for diagnosing inguinal lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis of the literature. *Clin Nucl Med* 2012; 37(5): 436-41 19 Souillac I et al.: Prospective evaluation of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computerized tomography to assess inguinal lymph node status in invasive squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol* 2012; 187(2): 493-7 20 Canter DJ et al.: The International Penile Advanced Cancer Trial (InPACT): Rationale and current status. *Eur Urol Focus* 2019; 5(5): 706-9

Technische Spezialisierung oder urologische Versorgungskoordination

Quo vadis – ist die akademische Urologie in der Krise?

Prof. Dr. Bertrand Tombal von der Université Catholique de Louvain (UCL) in Belgien ortet als praktizierender Urologe eine Orientierungslosigkeit, was den Stellenwert der Urologie im Rahmen multidisziplinärer Patientenversorgung angeht und sieht Defizite in der wissenschaftlichen Absicherung der angewandten Methoden. Letztlich müssten Urologen selbst entscheiden, ob sie die Koordinatoren der urologischen Versorgung übernehmen oder spezialisierte Techniker sein wollen.

Die akademische Medizin muss die Balance zwischen Forschung und Ausbildung finden“, so Tombal. Er hält fest, dass gute Forschung an einer Institution noch lange nicht bedeutet, dass an derselben Institution auch gute Ausbildung betrieben wird. Nicht zuletzt müsse jedoch an akademischen Zentren auch qualitativ hochwertige klinische Medizin praktiziert werden. Dabei ist die Bandbreite des Fachs Urologie weit. Sie reicht von der Behandlung urologischer Onkologie über Andrologie, funktionelle Urologie und pädiatrische Urologie bis hin zum Management von Steinerkrankungen. Damit ergeben sich Überlappungen bzw. Berührungspunkte mit anderen Disziplinen. Tombal nennt in diesem Zusammenhang Onkologie, Radiologie, Strahlentherapie und allgemeine Chirurgie. Hinzu kommen nichtärztliche Berufsgruppen wie Pflegepersonal, Psychologen und Physiotherapeuten.

Rollenfindung innerhalb der urologischen Versorgung

Für die Zukunft stellt sich die Frage, welche Rolle der Urologe im Zusammenspiel der Fachrichtungen und Spezialisierungen spielen soll. „Was wollen wir Urologen sein? Wollen wir festlegen, was im Management unserer Patienten wann gemacht werden soll? Oder wollen wir Techniker in einem multiprofessionellen Team sein? Eine Option ist dabei nicht besser als die andere, aber es muss eine

Entscheidung getroffen werden.“, verdeutlicht Tombal. Bislang sei dies nicht geschehen.

Im Zuge dieses Prozesses stellen sich eine Reihe neuer Herausforderungen. Dies beginnt mit der veränderten Rolle des Patienten, der zunehmend als gleichwertiger Partner gesehen und in Therapieentscheidungen einbezogen werden will. Was dies konkret bedeuten kann, zeigen unter anderem die Ergebnisse der europaweiten Patientenbefragung EUROPOMS 2.0. Sie legt nahe, dass „Active Surveillance“ (AS) betrieben werden soll, wann immer dies möglich und sicher ist, da alle anderen Behandlungsoptionen die Lebensqualität stärker reduzieren. Wenn tatsächlich eine aktive Therapie erforderlich wird, sollen deren Auswirkungen auf die Lebensqualität sowie ein mögliches Management dieser Nebenwirkungen mit den Patienten besprochen werden.¹ Hinzu kommt das ökonomische Spannungsfeld, das Tombal als „Urology Inc.“ bezeichnet. Krankenhäuser werden zunehmend nach kurzfristigen kommerziellen Zielen geführt und bewertet. Zusätzlich sind sie von allgemeinen sozioökonomischen Trends, wie zum Beispiel dem aktuellen Mangel an Arbeitskräften, betroffen. Damit ergibt sich für eine akademische Urologie eine besondere Problemstellung. Werden urologische Abteilungen vornehmlich als Quelle von Einnahmen betrachtet, so steigt der Produktivitätsdruck auf das dort arbeitende Personal. Dies geht im akademischen Bereich

KEYPOINTS

- Die Rollenfindung der Urologen als Versorgungskordinatoren oder spezialisierte Techniker beeinflusst auch die Patientenversorgung.
- Die „Active Surveillance“ sollte in der Patientenversorgung im Hinblick auf Lebensqualitätssteigerung einen höheren Stellenwert bekommen.
- Es sollte wieder verstärkt auf evidenzbasierte Behandlungen in der Urologie geachtet werden.
- Personalmangel zeigt sich zunehmend nicht nur in der Patientenversorgung, sondern auch in der Forschung.

auf Kosten der Zeit und der Ressourcen, die für Forschung und Ausbildung benötigt werden. „Es geht nicht immer darum, gut zu sein, sondern vor allem effizient“, fasste Tombal zusammen.

Keine Rede von optimaler Patientenversorgung

Gleichzeitig bestehen in den Industriestaaten erhebliche Versorgungslücken. „Studien aus den USA und den Niederlanden zeigen, dass 30 bis 40% der Patienten keine evidenzbasierte Therapie erhalten und dass bis zu 25% der gesetzten Maßnahmen verzichtbar oder sogar schädlich sind. Diese Differenz zwischen dem, was wir über Krankheiten und ihre Behandlung wissen, und dem, was wir in der Praxis tun, könnte sich in Zukunft vergrößern“, prognostiziert Tombal. Eine oft evidenzfreie Verliebtheit in den modernen chirurgischen Maschinenpark sowie zunehmen-

de Industrieabhängigkeit tragen zu diesem Milsstand bei.

„Dies zeigt sich nicht zuletzt in der Behandlung des Prostatakarzinoms, wo nach wie vor die radikale Prostatektomie den Therapiestandard darstellt“, so Tombal, obwohl bei vielen Patienten AS machbar ist und auch dem Wunsch der Betroffenen entspricht. Das Grundproblem ist, dass man eine bestimmte Vorgehensweise gewohnt ist und wenig Bereitschaft zeigt, davon abzuweichen. Eine belgische Studie führt unter den Faktoren, die im Alltag den Ausschlag gegen die AS geben, neben Sorgen des Patienten auch eine Hyperspezialisierung der Behandler sowie die Kostenstrukturen der Krankenhäuser an.² „Zumindest in Belgien gibt es eine negative Korrelation zwischen den Investitionen in ein Krankenhaus und den Chancen auf Active Surveillance“, so Tombal. In diesem Zusammenhang sei auch die Anschaffung moderner OP-Technologie (Roboter) zu nennen.

Mangel an Evidenz zu relevanten klinischen Fragen

Zusätzlich stellt sich das Problem, dass zahlreiche in der Klinik auftretende Fragen gar nicht evidenzbasiert beantwortet werden können. Weniger als 4% der Artikel in chirurgischen Journalen beziehen sich auf randomisierte, kontrollierte Studien (RCT). „Wenn es sich um RCTs handelt, dann geht es meist um den Einsatz medizinischer Therapien für chirurgische Patienten, nicht jedoch um den chirurgischen Eingriff an sich“, so Tombal. Der Experte weist auf eine Befragung von Operateuren hin, die zeigt, dass in diesem Fach Praktiken eher nach der Meinung anerkannter Autoritäten verändert werden als anhand evidenzbasierter Leitlinien.³ Insofern entwickelt sich die Urologie zu einer evidenzfreien Welt, in der mehr auf Technologietransfer als auf disruptive Innovation gesetzt werde. So werden Prostatektomie und Androgendeprivation (ADT) seit vielen Jahrzehnten praktiziert und lediglich verbessert. „Wir verfeinern die Prozeduren, aber wir stellen sie nicht infrage“, kritisiert Tombal. Noch schwerer wiegt die Tendenz, sich auf den „gesunden Menschenverstand“ statt auf klinische Studien zu verlassen.

Tombal weist auf eine Umfrage beim Treffen der Advanced Prostate Cancer Society im Jahr 2022 hin, die ergab, dass eine große Mehrheit der Befragten beim metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinom zumindest bei hohem Tumorumfang eine Chemotherapie mit Docetaxel sowohl mit ADT als auch mit einem Androgenrezeptor-Blocker kombinieren würden. Tombal unterstreicht, dass diese Dreifachkombination bislang in keiner einzigen randomisierten, kontrollierten Studie untersucht wurde. Ebenso gibt es zum Vergleich zwischen offener und robotergestützter Prostatektomie zwar eine Metaanalyse von 61 Studien, darunter befindet sich allerdings kein RCT.⁴ Im Gegensatz dazu sind in der Strahlentherapie große randomisierte Studien mittlerweile Standard. Weiters macht sich ein „Translationsblock“ bemerkbar, der verhindert, dass Innovationen aus der Grundlagenforschung, wie z.B. neue Biomarker, den Weg in den klinischen Alltag finden. Dies scheitert u. a. an langen Entwicklungszeiten, hohen Kosten, regulatorischen Hürden, mangelnder Finanzierung, aber auch am Fehlen entsprechend qualifizierter und interessierter Forscher und am mangelnden Interesse potenzieller Probanden. Ein weiteres Problem stellt die Verzerrung der publizierten Evidenz durch kommerzielle Interessen und eine nicht unabhängige Interpretation der Studienergebnisse dar. Als Beispiel führt Tombal die Studienlage zum Vergleich maximaler Androgenblockade und intermittierender ADT an. Während die maximale Androgenblockade durch 22 industriefinanzierte Studien gestützt werde, seien zur intermittierenden ADT lediglich 6 Studien durchgeführt worden, von denen nur 2 von der Industrie bezahlt wurden. Tombal fordert die Optimierung der eingesetzten Therapien mittels multidisziplinärer klinischer Forschung.

Personalmangel auch in der Forschung

Ein Problem liegt darin, dass der Forschung die Forscher auszugehen drohen. Ungeachtet der hohen Studentenzahlen an den medizinischen Universitäten nimmt das Interesse an Forschung ab, was neben der hohen Arbeitsbelastung nicht

zuletzt an den geringen finanziellen Anreizen liegt, die eine wissenschaftliche Karriere bietet. In diesem Sinne weist Tombal auf eine in den USA durchgeführte Befragung hin, die ergab, dass ein Mangel an individueller Förderung (Mentorship) sowie mangelnde Vereinbarkeit von Beruf und Familie wesentliche Hindernisse wissenschaftlicher Karrieren sind.⁵ Um das weitere Vorgehen in der aktuellen Situation zu definieren, muss die Urologie mit Patienten, professionellen Vereinigungen und Kostenträgern die eingangs erwähnte Frage klären: „Wollen Sie geschulte und sichere Techniker oder Koordinatoren einer multiprofessionellen urologischen Versorgung?“ Entscheidet man sich für die zweite Option, wird eine gute chirurgische Ausbildung in Zukunft zu wenig sein, fasste Tombal zusammen. Vielmehr muss ein vertieftes Verständnis urologischer Erkrankungen ebenso erworben werden wie die Fähigkeit, dieses Wissen sowohl den Patienten als auch anderen Fachrichtungen und Berufsgruppen zu kommunizieren. ■

Bericht: **Reno Barth**

■06

Quelle:

„What is the future of Academic Urology?“, Vortrag von Prof. Dr. Bertrand Tombal im Rahmen des 8. Michael J. Marberger Annual Meeting „Frontiers in Urology“ am 16. Dezember in Wien

Literatur:

1 Europe Uomo: EUPROMS 2.0: new evidence of effects of treatment on patients' lives. <https://www.europauomo.org/news/euproms-2-0-new-evidence-of-effects-of-treatment-on-patients-lives/>; zuletzt aufgerufen am 23.01.2023 2 Jonckheer P et al.: Good clinical practice (GCP). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2013 3 Young JM et al.: Role of opinion leaders in promoting evidence-based surgery. Arch Surg 2003; 138(7): 785-91 4 Seo HJ et al.: Comparison of robot-assisted radical prostatectomy and open radical prostatectomy outcomes: A systematic review and meta-analysis. Yonsei Med J 2016; 57(5): 1165-77 5 Cochran A et al.: Barriers to advancement in academic surgery: views of senior residents and early career faculty. Am J Surg 2013; 206(5): 661-6



Urothelkarzinom

Radikale Nephroureterektomie: operatives Outcome und onkologische Sicherheit

Die Datenlage hinsichtlich des Vergleichs des operativen Outcomes und der onkologischen Sicherheit der robotisch-assistierten laparoskopischen radikalen Nephroureterektomie und der offenen radikalen Nephroureterektomie ist derzeit noch dünn.

Die offen-chirurgische radikale Nephroureterektomie (ORNU) ist laut den EAU-Leitlinien immer noch die Standardtherapie des High-Risk-Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts, und dies unabhängig von der Lokalisation des Tumors (Abb. 1). Ganz generell muss dieser Eingriff den onkologischen Qualitätskriterien entsprechen, insbesondere um die Tumorzellaussaat zu verhindern, was ganz unabhängig vom gewählten chirurgischen Zugang gilt.

Die Datenlage zum Vergleich der offenen und robotisch assistierten sowie laparoskopischen Operationstechniken ist äußerst dünn, da es derzeit keine Level-1-Evidenz dazu gibt. Die einzige randomisiert-kontrollierte Studie stammt aus dem Jahr 2009 und vergleicht die laparoskopische Technik mit der offenen Technik. Die meisten Studien, die die laparoskopische radikale Nephroureterektomie (LRNU) mit der offenen radikalen Nephroureterektomie vergleichen, sind retrospektive Analysen.

Die laparoskopische Technik ist aber nicht mit der robotisch assistierten laparoskopischen radikalen Nephroureterektomie (RRNU) gleichzusetzen. Auch hier gibt es wenige Studien, die diese beiden chirurgischen Zugänge vergleichen, und direkte Gegenüberstellungen, die alle drei Operationstechniken vergleichen, sind selten. Da es sich bei den vorliegenden Studien vor allem um retrospektive Datenanalysen handelt, bergen diese Studien naturgemäß eine Biasgefahr. Darüber hinaus spielen für die Qualität der radikalen Nephroureterektomie Spitals- und Chirurgenvolumina eine entscheidende Rolle – wie es bei jedem anderen chirurgischen Eingriff auch der Fall ist.

Qualitätskriterien für die radikale Nephroureterektomie

Die EAU-Leitlinien sehen vor, dass zur Reduktion des Risikos für Tumorzellaussaat folgende Prinzipien eingehalten werden:

1. Das Nierenhohlraumssystem soll unverseht bleiben.
2. Ein direkter Kontakt zwischen dem Tumor und den Instrumenten soll verhindert werden.
3. Der Eingriff soll in einem geschlossenen System stattfinden, daher soll ein Tumor-Morcellement vermieden und das Präparat mit einem Bergebeutel geborgen werden.
4. Die Niere und der Harnleiter mit der Blasenmanschette sollen en bloc reseziert werden.
5. Invasive oder große Tumoren (T3/T4 und/oder N+/M+) stellen eine Kontraindikation für minimal invasive OP-Techniken dar.

Gerade Punkt fünf steht in Diskussion, da die laparoskopische Technik immer mehr von der robotischen Technik abgelöst wird und beide Techniken nicht 1:1 gleichgesetzt werden können.

Standardisierte Qualitätskriterien für die radikale Nephroureterektomie sind weder eindeutig definiert noch validiert. In einer rezent publizierten Studie in European Urology Open Science wurde im Rahmen einer retrospektiven Analyse anhand von 1765 Patienten ein Vorschlag für Tetrafecta-Kriterien herausgearbeitet. Diese umfassten einen negativen Resektionsrand, eine Blasenmanschettenresektion und eine entsprechend den Leitlinien durchgeführte Lymphadenektomie sowie Rezidivfreiheit für 12 Monate. In einem

KEYPOINTS

- Die Datenlage zum Vergleich der offen-chirurgischen mit der robotisch assistierten laparoskopischen NU ist äußerst dünn.
- Mit zunehmendem Tumorstadium und Tumorgrad steigt die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung.
- Bedenken hinsichtlich einer adäquaten Lymphadenektomie bei robotisch assistierten Operationen können in Studien nicht bestätigt werden.
- Qualitätskriterien sind unabhängig von der Operationstechnik gefordert, sie werden aber erst bei etwas mehr 50% der durchgeführten Operationen berücksichtigt.
- Vorgeschlagene Qualitätskriterien können Tetrafecta-Kriterien sein.
- Die laparoskopische bzw. robotisch assistierte und die offen-chirurgische RNU haben vergleichbare onkologische Ergebnisse.

medianen Follow-up von 30 Monaten wurden diese Tetrafecta-Kriterien nur bei 52,6% der Patienten erfüllt. Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate war in der Gruppe, die die Tetrafecta-Kriterien erfüllten, signifikant höher (76% vs. 51%). Interessanterweise stellte sich bei dieser Studie heraus, dass die robotische Technik ein unabhängiger Prognosefaktor für die Einhaltung der Tetrafecta-Kriterien war. Noch steht eine externe Validierung dieser Kriterien aus, anhand derer ein Vergleich zwi-

schen den Operationstechniken durchgeführt werden könnte. In einer anderen rezent publizierten Studie von König et al. in *Cancers* wurden als Penta-fecta-Kriterien ein negativer Resektionsrand, eine komplette Blasenmanschettenresektion, das Fehlen hämatologischer Komplikationen, das Fehlen von anderen Komplikationen und eine Rezidivfreiheit für 12 Monate herausgearbeitet. 49% von 1718 Patienten erreichten diese Kriterien und es ergab sich eine bessere 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate sowie eine bessere krebspezifische Überlebensrate (68,7% vs. 50,1% und 79,8% vs. 62,7%, $p=0,001$). In einer multivariablen Analyse zeigte sich bei diesen Patienten ein längeres rezidivfreies und krebspezifisches Überleben sowie ein längeres Gesamtüberleben.

Resektion der Blasenmanschette

Die Resektion der Blasenmanschette sollte laut den geforderten Qualitätskriterien bei einer radikalen Nephroureterektomie immer durchgeführt werden. Die laparoskopische Dissektion des distalen Ureters ist jedoch technisch schwierig und stellt eine Herausforderung gerade bei distalen Uretertumoren dar. Wird der distale Ureter inkomplett exzidiert und werden damit der intramurale Anteil und das Ostium nicht reseziert, steigt das Risiko für ein Lokalrezidiv. Sollte bei der Dissektion auch ein Blasenleck aufgrund eines inadäquaten Blasenverschlusses vorliegen, könnte dieses zur Tumorzellaussaat beitragen. Das in älteren Studien berich-

tete schlechtere onkologische Outcome der LRNU vs. ORNU könnte u. a. diesen Gründen geschuldet sein.

Intravesikale Rezidive treten häufig nach einer minimal invasiven NU auf. Als Risikofaktoren wurden eine ureteroskopische Tumorbiopsie, eine transurethrale Resektion der Blasenmanschette sowie positive Resektionsränder identifiziert. Daher sollte möglichst auf eine transurethrale Resektion des intramuralen Anteils des Harnleiters verzichtet werden.

In ca. einem Drittel der Studien zur LRNU wurde die Blasenmanschette nicht laparoskopisch entfernt, sondern offen-chirurgisch, sodass es sich hierbei um kombinierte chirurgische Eingriffe handelt. In vielen Fällen erfolgt überhaupt keine Exzision der Blasenmanschette.

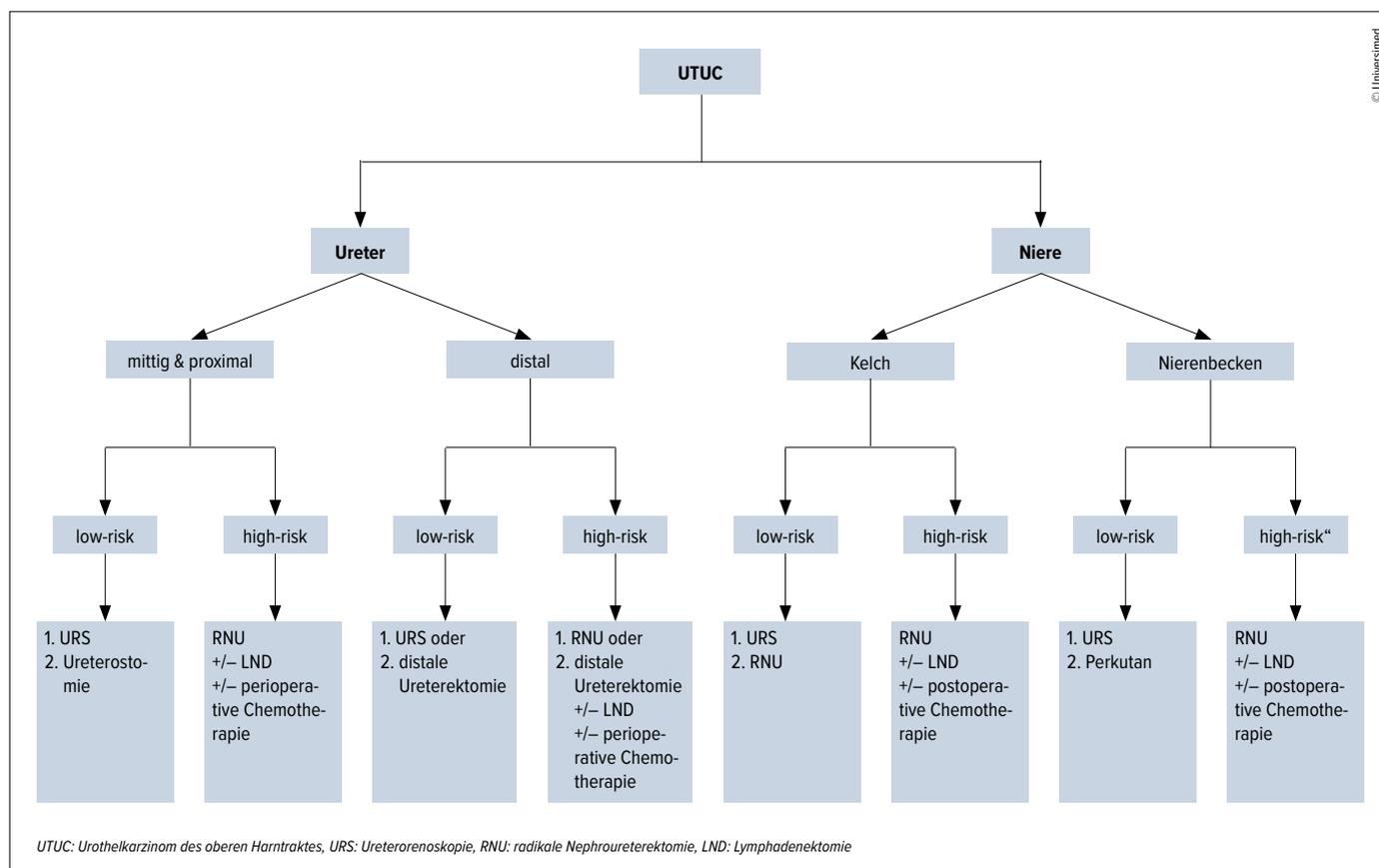


Abb. 1: Behandlungsalgorithmus beim Urothelkarzinom des oberen Harntrakts laut EAU-Leitlinien

Eine Studie basierend auf der SEERS-Datenbank betreffend den Zeitraum zwischen 2004 und 2014 konnte zeigen, dass von insgesamt 4266 Patienten nur bei 2913 Patienten (68,3 %) die Blasenmanschette reseziert wurde. Gegen Ende dieses Zeitraums stieg der Anteil auf 74,5 % an. Nach 60 Monaten war die krebspezifische Mortalität in der Gruppe, bei der die Blasenmanschette entfernt wurde, deutlich geringer (19,7%) als in der Gruppe ohne Blasenmanschettenresektion (23,5 %; $p=0,005$). Diese retrospektive Studie war allerdings nicht geeignet, die Rezidivraten oder die metastatische Progression zu untersuchen, die auf die Resektion der Blasenmanschette zurückzuführen waren oder nicht.

Aus der vorliegenden Datenlage könnte man schließen, dass die laparoskopische Entfernung der Blasenmanschette nicht so sicher ist wie die offene. Aufgrund der technischen Vorteile der robotischen gegenüber der laparoskopischen Operationstechnik (erleichterter Zugang zur retrotrigonalen Region durch EndoWrist-Instrumente) dürfte das robotische Verfahren einen entscheidenden Vorteil gegenüber dem laparoskopischen haben. Leider liegen keine Studien vor, die die onkologische Sicherheit der robotischen gegenüber der offenen Technik vergleichen.

Lymphadenektomie

Die Durchführung einer Lymphadenektomie ist ein weiteres Qualitätskriterium der RNU. Da das präoperative Staging unzuverlässig ist, sollte zum exakteren Tumorstaging eine Lymphadenektomie erfolgen. Eine präoperative Beurteilung des Lymphknotenstatus ist schwierig. Es gibt weder eine zuverlässige Bildgebung noch zytologische oder pathologische Befunde, die eine Lymphknotenmetastasierung voraussagen könnten. In der geringen Anzahl an Studien, die Patienten mit cN+ untersuchten, konnte nicht sicher gezeigt werden, ob der Überlebensvorteil aufgrund der Lymphadenektomie oder der verabreichten systemischen Chemotherapie erzielt wurde.

Es gibt immer noch keinen Konsens darüber, wo genau die lymphatischen Abflussstationen, insbesondere bei mittleren und distalen Harnleitertumoren, sind. Lymphknotenstationen werden mit den

anatomischen Lokalisationen der Tumoren des oberen Harntrakts assoziiert. Die „Template“-Lymphadenektomie hat einen Einfluss auf das onkologische Ergebnis, da sie zur Eliminierung von Mikrometastasen beitragen kann. Die Definition der „Templates“ für die Lymphknotenentfernung ist nicht eindeutig. Meistens wurden die anatomischen „Templates“ nach Entscheidung des Operateurs festgelegt. In einer bereits 2007 publizierten Arbeit von Kondo konnte eine Abhängigkeit der Tumorlokalisation von anatomischen Grenzen der „Templates“ für die Lymphadenektomie gezeigt werden.

Demnach können „Template“-Lymphadenektomie-Tumorlokalisationen acht anatomischen Arealen zugeordnet werden:

- rechtes Nierenbecken
- rechter proximaler Ureter
- rechter mittlerer Ureter
- rechter distaler Ureter
- linkes Nierenbecken
- linker proximaler Ureter
- linker mittlerer Ureter
- linker distaler Ureter

Mit zunehmendem Tumorstadium und Tumorgrad steigt die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung. Die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen bei fortgeschrittenen Tumorstadien ($\geq pT2$) rangiert zwischen 14,3% und 40%. Bei Nierenbeckenkarzinomen sowie proximalen bzw. mittleren Ureterkarzinomen liegt die Inzidenz von Lymphknotenmetastasen zwischen 20% und 30%. Bei Nierenbeckenkarzinomen sind meistens die hilären Lymphknoten betroffen, aber auch die paracavalen, retrocavalen bzw. paraaortalen oder interaortocavalen Lymphknoten. Bei distalen Ureterkarzinomen ist die Inzidenz von Lymphknotenmetastasierung deutlich geringer, sie liegt bei 10%. Bei distalen Ureterkarzinomen sind die häufigsten Prädilektionsstellen die Lymphknoten im Bereich der A./V. iliaca communis bzw. der Fossa obturatoria.

In der vorliegenden Datenlage zeigte sich, dass bei LRNU die Anzahl der entfernten Lymphknoten geringer war als bei ORNU, was einen onkologischen Nachteil für den Patienten bedeuten könnte. Kenigsberg et al. konnten zeigen, dass Patienten der LRNU-Kohorte weniger häufig eine Lymphknotenentfernung (19% vs. 35%,

$p<0,001$) hatten, und wenn, war die Anzahl der entnommenen Lymphknoten geringer als bei der robotischen Technik (3 vs. 4, $p<0,001$). Durch den technischen Vorteil der robotischen Chirurgie vs. Laparoskopie ist eine robotisch assistierte Lymphadenektomie vergleichbar mit einem offen-chirurgischen Verfahren. Jüngerer Alter, RRNU, Operationen an einem akademischen Zentrum und die Verabreichung einer neoadjuvanten Chemotherapie sind mit einem positiven Vorhersagewert für eine Lymphadenektomie assoziiert.

Onkologische Sicherheit abhängig von der OP-Technik

Im „World Journal of Surgical Oncology“ publizierten Piszcek et al. 2021 eine Metaanalyse über 5959 Patienten (55,5%), die sich im Zeitraum von 2007 bis 2020 einer ORNU unterzogen, und 4771 Patienten (44,5%), die eine LRNU hatten. Die Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Unterschied beim krebspezifischen Überleben (HR: 0,84; 95% CI: 0,60–1,19; $p=0,33$), Gesamtüberleben (HR: 0,84; 95% CI: 0,62–1,13; $p=0,25$), intravesikalen rezidivfreien Überleben (HR: 1,08; 95% CI: 0,85–1,39; $p=0,52$) und beim rezidivfreien Überleben (HR: 1,09; 95% CI: 0,94–1,25; $p=0,26$) zwischen der LRNU- und der ORNU-Gruppe. Auch die Subgruppenanalyse für $pT3/T4$ und für alle pT mit $N+$ zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede bei Überlebensparametern zwischen LRNU und ORNU. Diese Metaanalyse legt nahe, dass die LRNU und ORNU vergleichbare onkologische Ergebnisse haben, selbst bei lokal fortgeschrittenen Erkrankungsstadien. Es widerspricht der Studie von Giuseppe Simone aus 2009, in der eine onkologische Unterlegenheit der LRNU gezeigt wurde.

Mourmouris et al. publizierten 2021 im „Archivio Italiano di Urologia e Andrologia“ die erste prospektive Analyse zur RRNU im Vergleich zur ORNU. Die RRNU erzielte gute onkologische Ergebnisse, selbst in fortgeschrittenen Tumorstadien. Die durchschnittliche Rate des rezidivfreien Überlebens innerhalb von 5 Jahren lag bei 57,1%, bei einem Tumorstadium von $pT3a$ bei 28,3% und bei einem Tumorstadium von $pT4$ bei nur 6,7%.

Eine relativ rezente Studie konnte zeigen, dass die RRNU statistisch signifikante

bessere onkologische Ergebnisse im Vergleich zur ORNU hatte – daher ein besseres rezidivfreies Überleben, krebspezifisches Überleben und Gesamtüberleben. Allerdings zeigte sich in dieser Studie ein Bias dahingehend, dass bei Patienten, die offen operiert wurden, der Krebs lokal weiter fortgeschritten war bzw. Lymphknotenmetastasen auftraten.

Gefahr von „Port-Site“-Metastasen

Die Gefahr von „Port-Site“-Metastasen betrifft die laparoskopischen Operationstechniken. Es liegen keine expliziten Vergleiche zwischen robotischen und rein laparoskopischen Techniken vor. Die Analyse von Daten einer retrospektiven Studie in *Urology* 2019 zeigte bei der LRNU eine Inzidenz für Portmetastasen von 1,7%.

Für die Entstehung von „Port-Site“-Metastasen gibt es unterschiedlichsten Erklärungsmodelle. U.a. wird angenommen, dass auf molekularer Ebene eine abdominelle Wundhypoxie und folglich eine Azidose die Expression von Interleukin 8 induzieren, wodurch die Angiogenese über „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) reguliert wird. In einer Studie von Martinez-Palones zeigte sich eine erhöhte Mikrogefäßdichte bei Patienten mit Portmetastasen. Immunhistochemisch zeigte sich in Portmetastasengewebe eine starke Expression von CD31, das im Endothel gefunden wurde. Daher wird angenommen, dass eine erhöhte Angiogenese im Bereich der Portmetastasen stattfindet.

Zu den wahrscheinlichsten Gründen für die Entstehung von Portmetastasen zählen die Verwendung von Kohlendioxid und die Aerosolisierung von Tumorzellen sowie der sogenannte Kamineffekt, der bei rascher Desufflation durch die Portstellen entsteht. Dadurch kommt es zu einer hohen Dichte an Tumorzellen an den Portstellen. Allerdings ist auch diese Theorie umstritten. In einer im Jahr 2014 veröffentlichten Metaanalyse, welche 20 randomisiert-kontrollierte Studien aus Tiermodellen zu dieser Thematik umfasste, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen laparoskopischen sowie gaslosen laparoskopischen Eingriffen und offen-chirurgischen Verfahren.

Weitere Erklärungen für Portmetastasen könnten die exzessive Manipulation am Tumor selbst, eine hämatogene Aus-

saat, eine wiederholte Trokarsetzung und die damit verbundene Traumatisierung des Gewebes sein, welche die Implantation von Tumorzellen erleichtern könnte.

Um das Risiko von Portmetastasen zu reduzieren, wurde vorgeschlagen, die Desufflation des Abdomens über die Trokare durchzuführen, um den Kamineffekt zu verhindern, sowie im Bereich der Portinzisionen die Faszie mit dem Peritoneum zu verschließen.

In einer 2021 publizierten retrospektiven Studie von Morselli et al. wurde der Frage nachgegangen, ob die laparoskopische Technik bei Patienten mit High-Grade-Karzinom des oberen Harntrakts ($pT \geq 2$) eher zu einer Tumoraussaat führt als die offene Technik. Die robotische Technik wurde nicht angewendet. Die Studie umfasste insgesamt 107 RNU. 47 (43,9%) wurden laparoskopisch und 60 (56,1%) wurden offen-chirurgisch operiert. Das Tumorstadium war im Arm der offen-chirurgischen Verfahren etwas höher (T3–T4 bei 44 Patienten, entspricht 73,3%) als im laparoskopischen Arm (T3–T4 bei 20 Patienten, entspricht 43,4%). Die Operationstechnik hatte keinen Einfluss auf die Rezidivlokalisation, die Rezidivrate oder das Gesamtüberleben, aber eine peritoneale Karzinose trat nur im laparoskopischen Arm auf, wenn auch nicht statistisch signifikant.

Komplikationsrate

Eines der größten robotischen Zentren konnte eine geringere Komplikationsrate bei robotischer Technik aufzeigen. Die Komplikationsrate lag bei 2,6%, mit sehr guten intra- und postoperativen Ergebnissen. Eine multivariate Studie bestätigte, dass die RRNU weniger postoperative Komplikationen mit sich bringt. Dieser Vorteil war für die intraoperativen Komplikationen allerdings nicht nachweisbar. Patienten, die sich einer RRNU unterzogen, hatten einen kürzeren Spitalsaufenthalt, einen geringeren Blutverlust, eine geringere Transfusionsrate sowie geringere R1-Raten im Vergleich zur ORNU. Die Operationszeit war in der offen-chirurgischen Gruppe kürzer.

In einer rezent publizierten Studie in *Cancers* 2022 zeigten Bae et al., dass der Anteil der RRNU von 9% im Jahr 2017 bis 2021 auf 67% angestiegen ist. Operations-

zeit, Blutverlust, Dauer des Spitalsaufenthalts und die 90-Tages-Komplikationsrate waren in dieser Studie zwischen RRNU, LRNU und ORNU vergleichbar. Die 3-Jahres-Gesamtüberlebensrate lag für die ORNU bei 91,8%, für die LRNU bei 90,4% und für die RRNU bei 92,1% ($p > 0,059$). Es zeigte sich kein Unterschied im progressionsfreien Überleben, im krebspezifischen Überleben oder im Gesamtüberleben.

Kenigsberg et al. diskutierten 2021, dass die RRNU der laparoskopischen Technik überlegen sein könnte. Bei der RRNU im Vergleich zur LRNU lag ein medianes Gesamtüberleben von 71,1 Monaten vs. 62,6 Monate ($p = 0,033$) vor. Patienten, die mit der laparoskopischen Technik operiert wurden, waren im Durchschnitt älter (72,7 vs. 71,4 Jahre; $p < 0,001$), aber es lagen keine Unterschiede hinsichtlich der Komorbiditäten und des pathologischen Tumorstadiums oder des Tumorgrades vor. Im Zuge einer LRNU wurde eher zu offen-chirurgischen Verfahren konvertiert. Diese Patienten hatten einen längeren stationären Aufenthalt und eine höhere 30- und 90-Tages-Mortalität. Somit war in dieser Studie die Durchführung einer LRNU ein unabhängiger Prognosefaktor für die Mortalität ($p = 0,030$). Alter, Grad, positive Resektionsränder sowie das pT/pN -Stadium waren hingegen mit der Mortalitätsrate assoziiert.

Blaseninstillationstherapie

Die Rezidivrate in der Blase nach RNU liegt zwischen 22% und 47%. Zwei prospektive randomisierte Studien und zwei Metaanalysen konnten zeigen, dass eine einmalige postoperative intravesikale Instillation mit einem Chemotherapeutikum (z. B. Mitomycin C) das Rezidivrisiko in der Blase im ersten Jahr nach der RNU senkt. Die Instillation setzt jedoch einen absolut dichten Blasenverschluss voraus. Seit 2013 ist die Empfehlung einer postoperativen intravesikalen Instillationstherapie in den EAU-Leitlinien verankert. Seither ist der Anteil an durchgeführten postoperativen intravesikalen Instillationstherapien von 0% auf 24% angestiegen.

In einer rezent publizierten Studie von Kenigsberg et al. wurden Daten aus 17 akademischen Zentren zwischen 2006 und 2020 ausgewertet, wonach 78% der Pati-

enten keine postoperative intravesikale Instillation erhielten. In einer multivariablen Regressionsanalyse waren das jüngere Patientenalter (OR 0,940; $p < 0,001$), die laparoskopische Operationstechnik (OR 2,403; $p = 0,008$) und die endoskopische Blasenmanschettenresektion (OR 7,619; $p < 0,001$) als signifikante prognostische Faktoren für eine postoperative intravesikale Instillationstherapie zu identifizieren.

Nicht nur eine postoperative Instillationstherapie kann das Blasenrezidivrisiko senken, sondern auch eine perioperative Blasenpflüfung. In einer japanischen retrospektiven Studie (2001–2018) wurden Daten zum intravesikalen Rezidiv untersucht. Es konnte in einer multivariaten Analyse gezeigt werden, dass eine perioperative intravesikale Spflüfung mit destilliertem Wasser oder isotoner Kochsalzlösung ein unabhängiger Prognosefaktor für die Verhinderung eines Blasenrezidivs ist ($p = 0,0051$). Der Vergleich zwischen der Gruppe mit und ohne perioperative Blasenpflüfung zeigte eine signifikante Verringerung des Blasenrezidivrisikos in der Gruppe der Patienten, die eine Spflüfung erhielten (25,0% vs. 52,5%, $p = 0,0066$). Dabei war es unerheblich, welche Art der Spflüfung verwendet wurde.

Diskussion

Die Datenlage zur chirurgischen und onkologischen Sicherheit der robotisch assistierten laparoskopischen radikalen Nephroureterektomie, v. a. im Vergleich zu anderen Operationstechniken (offen-chirurgisch bzw. laparoskopisch), ist dünn. Die Studien sind aufgrund unterschiedlicher operativer Zugänge und nicht durchgeführter Blasenmanschettenresektionen sowie Lymphadenektomien nur schlecht vergleichbar. Darüber hinaus handelt es sich in der überwiegenden Zahl der Studien um retrospektive Analysen.

In den EAU-Leitlinien wird daher weiterhin die ORNU als Standardtherapie empfohlen, speziell bei fortgeschrittenen Tumorstadien.

Tatsache ist jedoch, dass in den letzten Jahren der Anteil der robotisch assistierten radikalen Nephroureterektomien deutlich zugenommen hat. Gleichzeitig kam es auch zu einem kontinuierlichen Anstieg der Anzahl von Blasenmanschettenresektionen und Lymphadenektomien im Rahmen dieses Eingriffs. Rezente Studien konnten zeigen, dass sogenannte Tetrafacta-Kriterien bei robotisch durchgeführten radikalen Nephroureterektomien eher eingehalten werden als bei anderen Operationstechniken. Dies spricht für eine Zunahme der Qualität bei diesem Eingriff und sollte letztendlich auch zu einer Verbesserung der onkologischen Sicherheit führen, was noch in prospektiv randomisierten Studien gezeigt werden muss. Es wird gerade an einem Review und einer Metaanalyse gearbeitet, welche offen-chirurgische vs. robotische onkologische Verfahren im Zeitraum zwischen 2000 und 2020 vergleichen. Das Ergebnis dieser Arbeit wird ein wichtiger Beitrag für eine transparentere Entscheidungsgrundlage und für eine onkologisch sichere Behandlung unserer Patienten sein. ■

Autorin:

Mag. Dr. Ingrid Berger

Abteilung für Urologie

Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Wien

E-Mail: ordination@dringridberger.at

■06

Literatur:

• Bae H et al.: Robotic Radical nephroureterectomy with bladder cuff excision for upper tract urothelial carcinoma: a trend analysis of utilization and a comparative study. *Cancers* 2022; 14(10): 2497 • Benabou K et al.: Port-site metastasis in gynecological malignancies. *JLS* 2021; 25(1): e2020.00081 • Braun AE et al.: Controversies in management of the bladder cuff at nephroureterectomy. *Transl Androl Urol* 2020; 9(4): 1868-80 • Duquesne I et al.: Lymphadenectomy for Upper Tract Urothelial Carcinoma: A systematic review. *J Clin Med* 2019;

8(8): 1190 • Cacciamani GE et al.: Robotic versus open urological oncological surgery: study protocol of a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2020; 10(2): e036609 • Huang YP et al.: Is robotic superior to laparoscopic approach for radical nephroureterectomy with bladder cuff excision in treating upper urinary tract urothelial carcinoma? *J Endourol* 2022; doi: 10.1089/end.2022.0154. Online ahead of print. • Kapoor A et al.: The impact of method of distal ureter management during radical nephroureterectomy on tumour recurrence. *Can Urol Assoc J* 2014; 8(11-12): 845-52 • Kenigsberg AP et al.: Practice trends for perioperative intravesical chemotherapy in upper tract urothelial carcinoma: Low but increasing utilization during minimally invasive nephroureterectomy. *Urol Oncol* 2022; 40(10): 452. e17-452.e23 • Kenigsberg AP et al.: Robotic nephroureterectomy vs laparoscopic nephroureterectomy: increased utilization, rates of lymphadenectomy, decreased morbidity robotically. *J Endourol* 2021; 35(3): 312-8 • Ko R et al.: Transitional-cell carcinoma recurrence rate after nephroureterectomy in patients who undergo open excision of bladder cuff v transurethral incision of the ureteral orifice. *J Endourol* 2007; 21(7): 730-4 • Kondo T et al.: Impact of the extent of regional lymphadenectomy on the survival of patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract. *J Urol* 2007; 178(4 Pt 1): 1212-7 • McIntosh AG et al.: Role of lymph node dissection at the time of open or minimally invasive nephroureterectomy. *Transl Androl Urol* 2021; 10(5): 2233-45 • Medina et al.: Distal ureter and bladder cuff excision using the "Keyhole Technique" during robotic Radical Nephroureterectomy. *Int Braz J Urol* 2022; 48(5): 876-7 • Mourmouris P et al.: Is robotic radical nephroureterectomy a safe alternative to open approach: The first prospective analysis. *Arch Ital di Urol Androl* 2021; 93(4): 408-11 • Nazzani S et al.: Urothelial cancer nephroureterectomy with or without bladder cuff excision for localized urothelial carcinoma of the renal pelvis. *Eur Urol Focus* 2020; 6(2): 298-304 • Peyronnet B et al.: Oncological Outcomes of laparoscopic nephroureterectomy versus open radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: An European Association of Urology Guidelines systematic review. *Uro Urol Focus* 2019; 5(2): 205-23 • Roupret M et al.: EAU Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. *Eur Urol* 2017; 71(4): e111-e112 • Vecchia A et al.: Single-stage Xi[®] robotic radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: surgical technique and outcomes Single stage Xi[®] robotic RNU without patients repositioning and robot re-docking were done between 2015 and 2019 and collected in a large worldwide multi-institutional study, the ROBotic surgery for Upper tract Urothelial cancer Study (ROBUUST). *Minerva Urol Nephrol* 2022; 74(2): 233-41 • Xylinas E et al.: Intravesical recurrence after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinomas: predictors and impact on subsequent oncological outcomes from a national multicenter study. *World J Urol* 2013; 31(1): 61-8

Fachkurzinformationen zu Inserat auf Seite 45

Sildenafil +pharma 50 mg Filmtabletten, Sildenafil +pharma 100 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Sildenafil +pharma 50 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält Sildenafilcitrat entsprechend 50 mg Sildenafil. Sildenafil +pharma 100 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält Sildenafilcitrat entsprechend 100 mg Sildenafil. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat; Mikrokristalline Cellulose; Magnesiumstearat; Hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid; Croscarmellose-Natrium. Filmüberzug: Hypromellose; Titandioxid (E171); Macrogol 6000; Talkum; Indigocarmin, Aluminiumlack (E132). Anwendungsgebiete: Sildenafil +pharma wird zur Behandlung von erwachsenen Männern mit erektiler Dysfunktion angewendet. Das ist die Unfähigkeit, eine für einen befriedigenden Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion zu erreichen oder aufrechtzuerhalten. Sildenafil +pharma 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 Guanylatcyclase-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 auch 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 anterioren ischämischen Optikusneuropathie (NAION) ihre Sehkraft auf einem Auge verloren haben, ist Sildenafil +pharma 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, 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: Urologika, Arzneimittel zur Behandlung der erektilen Dysfunktion. ATC-Code: G04B E03. Sildenafil +pharma 50 mg Filmtabletten, OP zu 4 und 12 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. Sildenafil +pharma 100 mg Filmtabletten, OP zu 4 und 12 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: +pharma arzneimittel gmbh, A-8054 Graz, E-Mail: pluspharma@pluspharma.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.

Evidenzbasiertes Diätmanagement

Individuelle Therapie und Prophylaxe von Nierensteinen

Nierensteine können entstehen, wenn der Harn-pH-Wert nicht im Normbereich liegt. Das Diätmanagement mit **Lit-Control**, entwickelt und hergestellt von der Firma Devicare, bietet individuelle, gut verträgliche Lösungen für eine optimale pH-Einstellung, nachhaltige Kristallisationshemmung sowie einen effektiven Schutz des Urothels.

Unterschieden wird zwischen 3 Hauptgruppen von Nierensteinen: Kalziumoxalat-Steinen, Harnsäuresteinen und infektionsbedingten Steinen. **Lit-Control** bietet für jede Form ein maßgeschneidertes Diätmanagement für Therapie und Prophylaxe. Zum Einsatz kommen drei ideal abgestimmte Produkte, welche eine optimale pH-Einstellung und eine konstante Kristallisationshemmung vereinen. Der Zusatz von Zink und Vitamin A dient zum Schutz des Urothels.¹ Nach Operationen und Eingriffen im Zusammenhang mit Nierensteinen hilft **Lit-Control**, ein erneutes Wachstum von Restfragmenten zu vermeiden.

Kalziumoxalat-Steine: pH-Balance

Gegen die häufigsten Nierensteine aus Kalziumoxalat und gegen Steine unbekannter Ursache wird in erster Linie das Produkt **Lit-Control pH Balance** eingesetzt. Diese Steinarten können entstehen, wenn der Harn viele Kristallbildner (v. a. Kalzium und Oxalat) und zugleich wenig Kristallisationshemmer enthält. Am Beginn steht eine Entzündung oder Schädigung des Urothels, z. B. durch oxidativen Stress. An den betroffenen Stellen entstehen mineralische Ablagerungen („Randall plaque“) und darauf bilden sich Kristalle.

Lit-Control pH Balance besteht aus Kristallisationshemmern (Phytat und Magnesium) und Antioxidanzien (Polyphenole). Letztere neutralisieren freie Radikale und wirken dadurch entzündungshemmend. Das Urothel wird geschützt, die Bildung von Ablagerungen vermieden.¹⁰

Magnesium bildet mit Oxalat einen löslichen Komplex, Phytat bindet an Kalziumoxalat-Kristalle und verhindert so deren weiteres Wachstum, ohne dass der pH-Wert des Harns verändert wird.

Harnsäuresteine: pH-Erhöhung

Harnsäuresteine treten bei einem konstant niedrigen Harn-pH unter 5,5 auf, bei



normaler oder zu hoher Konzentration von Harnsäure und Mangel an Kristallisationshemmern.

Lit-Control pH Up enthält den Kristallisationshemmer Theobromin und alkalische Wirkstoffe (Kalium- und Magnesiumcitrat). Theobromin wird in bestehende Harnsäurekristalle eingebaut, die Anlagerung weiterer Harnsäure wird verhindert und die Kristallbildung gehemmt.² Bestehende Steine können sich wieder auflösen.³

Citrate wirken im Harn alkalisierend und erhöhen so den pH-Wert.⁵ Bei einem pH-Wert über 5,5 bilden sich keine neuen Kristalle mehr und vorhandene Kristalle können sich langsam auflösen.

Infektionsbedingte Steine: pH-Senkung

Infektionsbedingte Steine entstehen durch verstärktes Bakterienwachstum und bei einem Harn-pH-Wert über 6,2. Betroffen sind v. a. Frauen, ältere Personen und Kleinkinder, da diese häufiger an Harnwegsinfekten leiden. Von Urease-positiven Bakterien gebildeter Ammoniak erhöht den pH-Wert und verursacht Entzündungen, die das Urothel schädigen. Durch Anlagerung von Bakterien kann sich ein Biofilm bilden. Es kommt zur Bildung von Kristallisationskeimen aus Kalzium, Magnesium und Phosphat zusammen mit organischem Schleim.

Lit-Control pH Down enthält den Kristallisationshemmer Phytat und den Säurebildner L-Methionin. Stoffwechselprodukte von L-Methionin senken den Harn-pH-Wert auf unter 6,2 (4–6) und verringern so Kristall- und auch Bakterienwachstum.⁷

Phytat bindet an bestehende Kristalle und verhindert die Anlagerung weiterer Moleküle.^{8,9}

Zielgerichtete Wirkung gegen Nierensteine

Durch gezieltes Diätmanagement mit **Lit-Control** wird das Risiko für Steinbildung durch Nutzung synergistisch wirkender Kombinationen maßgeblich reduziert. Bereits bestehende Steine sowie Restfragmente nach einer Nierensteinentfernung können verkleinert oder sogar ganz aufgelöst werden. So werden Rezidive verhindert. Durch die Ergänzung von Zink und Vitamin A wird das Urothel geschützt. Zusätzlich vorteilhaft: Die Präparate werden 2x täglich in Kapselform verabreicht, dadurch erhöht sich die Chance auf Verbesserung der Compliance. Neben einer Lebensstiländerung können die Patientinnen und Patienten so gegen das (Wieder-) Auftreten von Nierensteinen aktiv werden.

Die Produkte von **Lit-Control** sind ab jetzt rezeptfrei in der Apotheke erhältlich und werden in Österreich von der Firma Germania Pharmazeutika vertrieben. Weitere Infos: www.lit-control.at oder germania.at

Literatur:

- https://food.ec.europa.eu/safety/labelling-and-nutrition/nutrition-and-health-claims/eu-register-health-claims_en (letzter Aufruf: 07.02.2023, 11:15)
- Grases F et al.: PLoS ONE 2014; 9(10): e111184
- Julia F et al.: World J Urol 2022; 40: 2105-11
- Galan Llopis JA et al.: Clin Med Insights: Urology 2019; 12: 1-8
- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, 2022. ISBN 978-94-92671-16-5
- Siener R et al.: Urology 2016; 98: 39-43
- Pagonas N et al.: Transplant Proc 2012; 44: 301-21
- Grases F et al.: J Urol 2015; 194 (3): 812-9
- Grases F et al.: Frontiers in Bioscience 2007; 12: 2580-7
- Grases F et al.: Oxid Med Cell Longev 2015: 813737

Entgeltliche Einschaltung
Mit freundlicher Unterstützung durch
Germania Pharmazeutika Ges. m. B. H., Wien

PHARMA-NEWS

Olaparib: erster zugelassener PARP-Inhibitor für die Kombinationstherapie mit einer neuen hormonellen Substanz zeigt klinisch bedeutsame Vorteile

Olaparib ist in Kombination mit Abirateron in der EU ab der Erstlinie für das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom zugelassen.

Olaparib (Lynparza®) von AstraZeneca und MSD wurde in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon in der Europäischen Union zur Behandlung Erwachsener mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) zugelassen, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist.

Die Zulassung durch die Europäische Kommission basiert auf den Ergebnissen der Phase-III-Studie PROpel und folgt auf die positive Empfehlung des Ausschusses

für Humanarzneimittel in der EU (CHMP) im November 2022.

In der Studie verringerte Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon das Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung oder Tod um 34% gegenüber Abirateron und Prednison oder Prednisolon (Hazard-Ratio [HR]: 0,66; 95% Konfidenzintervall [KI]: 0,54–0,81; $p < 0,0001$). Die Kombinationstherapie verlängerte das mediane radiologische progressionsfreie Überleben auf über zwei Jahre in

diesem Stadium. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der Kombinationstherapie mit Olaparib und Abirateron entsprach in dieser Studie dem aus früheren klinischen Studien und stimmte mit dem Sicherheitsprofil der Einzelsubstanzen überein. ■

■06

Entgeltliche Einschaltung

AstraZeneca/MSD

Fachkurzinformation siehe Seite 58 | FREIGABENUMMER AT-8129, 01/2023

Fachkurzinformationen zu Bericht auf Seite 58 und Inserat auf Seite 60

BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Lynparza 100 mg Filmtabletten, Lynparza 150 mg Filmtabletten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Andere antineoplastische Mittel ATC Code: L01XK01. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Lynparza 100 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 100 mg Olaparib. Lynparza 150 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 150 mg Olaparib. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Dieses Arzneimittel enthält 0,24 mg Natrium pro 100-mg-Tablette und 0,35 mg Natrium pro 150-mg-Tablette. Sonstige Bestandteile: Tablettenkern: Copovidon, Hochdisperses Siliciumdioxid, Mannitol (Ph.Eur.), Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.), Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol (400), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172) (nur 150-mg-Tabletten). **ANWENDUNGSGEBIETE:** Ovarialkarzinom: Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die: Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben. Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell). Lynparza in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet für die: Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Mammakarzinom: Lynparza wird angewendet als: Monotherapie oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten 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 der Fachinformation). Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein. Adenokarzinom des Pankreas: Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war. Prostatakarzinom: Lynparza wird angewendet: als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist. In Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Stillen während der Behandlung und 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). **INHABER DER ZULASSUNG:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Schweden. **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **STAND DER INFORMATION:** 12/2022. Informationen zu den Abschnitten besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation (z. B. Austria Codex) zu entnehmen.



Österreichische Gesellschaft
für Urologie und Andrologie



49. Tagung

der Österreichischen Gesellschaft
für Urologie und Andrologie und der Bayerischen
Urologenvereinigung

4. – 6. Mai 2023
Design Center Linz

Tagungspräsident

Prim. Univ.-Prof. Dr. Steffen Krause
Klinikvorstand - Klinik für Urologie und Andrologie
Kepler Universitätsklinikum GmbH, Linz

Weitere Informationen auf www.uro-tagung.at

TRAU DICH HERAUSZUFORDERN

NEU ZUGELASSEN

PROSTATAKARZINOM

Lynparza[®] + Abirateron: die erste Kombinationstherapie mit einem PARP-Inhibitor beim mCRPC^{*,1}

Unabhängig vom BRCA1/2-Status

- Die **PROpel-Studie** untersuchte die Kombination von Lynparza[®] und Abirateron in der Erstlinie des mCRPC unabhängig vom HRR-Status²
- Lynparza[®] + Abirateron **verlängerten das mediane rPFS um mehr als 8 Monate** verglichen mit Abirateron + Placebo^{#,2}
- **34% Risikoreduktion für Progression oder Tod** mit der Kombinationstherapie Lynparza[®] + Abirateron im Vergleich zum Kontrollarm.² HR = 0,66; 95 %-KI [0,54–0,81] p < 0,001
- Lynparza[®] + Abirateron zeigten **in allen Subgruppen konsistente Wirksamkeit.**²

OS: Gesamtüberleben; **rPFS:** Radiographisch progressionsfreies Überleben; **HR:** Hazard Ratio; **KI:** Konfidenzintervall; **BICR:** Verblindete unabhängige zentrale Beurteilung; **ADT:** Androgendeprivationstherapie; **PARP:** Poly(ADP-Ribose)-Polymerase; **mCRPC:** Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Hinweis: In beiden Behandlungsarmen erhielten die Patienten zusätzlich Predison/Prednisolon (5 mg 2 x täglich, entsprechend einer 10 mg Tagesdosis) sowie eine kontinuierliche ADT (bei Patienten ohne beidseitige Orchiektomie).¹

*Patienten, die keine vorhergehende Behandlung des mCRPC erhalten haben¹

[#]Medianes rPFS unter Lynparza[®] + Abirateron vs. Abirateron + Placebo (gem. Prüffärzt:innen): 24,8 Monate vs. 16,6 Monate; HR [95%-KI] = 0,66 [0,54–0,81]²

1. Fachinformation Lynparza Filmtabletten 100 mg/- 150 mg. Stand Dezember 2022 2. Clarke NW et al. New Engl J Med Evid 2022; 1(9) [Epub].

Fachkurzinformation siehe Seite 58