

ÖGU Aktuell

EUR 8,- Jahrgang 3/2024 ISSN 2791-5131 Österreichische Post AG, MZ 09Z038185M, Universimed CMC GmbH, Markgraf-Rüdiger-Straße 6-8, 1150 Wien

3 / 2024

AK ASSISTENZÄRZT:INNEN

**Austrian School
of Urology 2024**

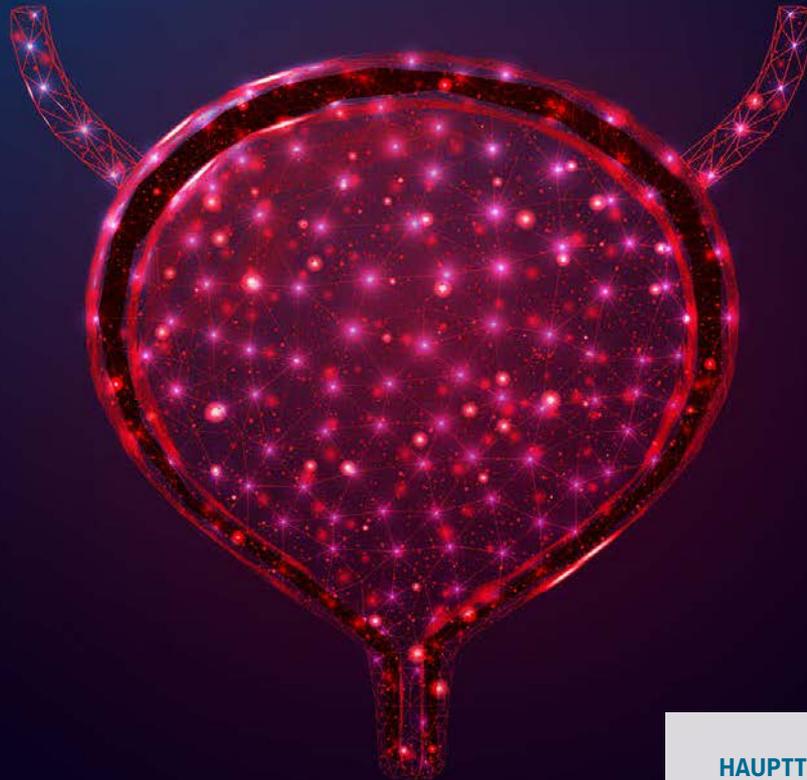
NEUER PODCAST

**ÖGU Aktuell im Gespräch
mit Dr. Wolfgang Loidl**

NEUE SERIE

**Historische Vignette:
supravesikale Harnableitung**

© Elena - stock.adobe.com



HAUPTTHEMA

Blasenkrebs

IN DER
**GRÜNEN
BOX***



Abiral®

500 mg Filmtabletten 10 | 30 | 60 Stück

Referenzpräparat: Zytiga®



Qualität & Service

aus Österreich

[M]ein
Lichtblick



DAS ABIRATERON VON GENERICON

GENERICON

* 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, 2024_09_Abiral®_I_ÖGU_01



© Lauer-Klinikum

S. Hruby, Zell am See

Liebe Leserinnen, liebe Leser!

Mit großer Freude begrüße ich Sie zu dieser neuen Ausgabe der *ÖGU Aktuell*, die wieder einmal die Breite und Tiefe der urologischen Wissenschaft und Praxis in eindrucksvoller Weise abbildet. Unsere Disziplin entwickelt sich stetig weiter – sowohl in der klinischen Anwendung als auch in der Forschung. Diese Ausgabe zeigt einmal mehr, wie die neuesten wissenschaftlichen Erkenntnisse direkt in die tägliche Arbeit unserer Kolleginnen und Kollegen einfließen können, um die Versorgung unserer Patienten auf höchstem Niveau sicherzustellen.

Blasenkrebs ist in dieser Ausgabe das Schwerpunktthema, für das wir unseren Gasteditor, Ap. Prof. Priv.-Doz. Dr. David D'Andrea, gewinnen konnten. Er hat mit seinem kuratierten Autorenteam einen umfassenden und detaillierten Überblick über die neuesten Entwicklungen in der Behandlung von Blasenkrebs gegeben. Besonders die innovativen Therapieansätze, wie die Kombinationstherapie mit Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab, bieten völlig neue Perspektiven, die in der Praxis bereits große Auswirkungen zeigen. Doch während dieses wichtige Thema im Mittelpunkt steht, möchte ich Ihr Augenmerk auch auf die vielen anderen hochinteressanten Beiträge lenken, die diese Ausgabe bereichern.

Ein großes Highlight ist der Artikel zur molekularen Diagnostik, insbesondere die Verwendung von zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) als Biomarker. Diese Methode revolutioniert die Art und Weise, wie wir onkologische Erkrankungen, insbesondere Urothelkarzinome, diagnostizieren und überwachen können. Die Integration solcher nichtinvasiver Verfahren könnte es uns vielleicht bald ermöglichen, minimal verbleibende Tumorzellen präzise zu detektieren und Behandlungsentscheidungen noch gezielter zu treffen. Ein Thema, das gerade im Kontext der personalisierten Medizin zunehmend an Bedeutung gewinnt.

Aber die Chirurgie des Blasenkarzinoms kommt auch nicht zu kurz. Zwei Artikel liefern ganz besondere Betrachtungen, einerseits den aktuellen Stellenwert der kontinenten Harnableitung, andererseits die Geschichte der supravessikalen Harnableitung.

Es ist mir zudem eine besondere Freude, die Fortsetzung unserer ÖGU-Podcastserie anzukündigen, die nun in etwas geänderter Form in die Verlängerung geht. In dieser Ausgabe dürfen wir als Gast niemand Geringeren als Prof. Wolfgang Loidl begrüßen, einen der innovativsten und renommiertesten Urologen unserer Zeit. Im Gespräch, welches ich gemeinsam mit der Vorsitzenden des AK Assistenzärzte der ÖGU – Dr. Livia Huber – geführt habe, teilt er seine Einsichten über die neuesten Entwicklungen in der Urologie und diskutiert die Herausforderungen und Chancen, die sich aus den neuesten technologischen und therapeutischen Fortschritten ergeben und gibt auch Insights über seine Lobby-Arbeit auf europäischer Ebene. Weitere inspirierende Gespräche werden in den nächsten Monaten erscheinen.

Schließlich möchte ich Sie alle auf die Vielzahl von Kongressnachlesen mit spannenden Beiträgen hinweisen, die von unserem hochengagierten Autorenteam kuratiert wurden.

Zusammengefasst spiegelt diese Ausgabe der *ÖGU Aktuell* die Dynamik und Innovationskraft der Urologie wider. Ich hoffe, dass Sie beim Lesen (und Hören) der Ausgabe genauso viel Freude haben wie wir bei der Zusammenstellung und dass die Inhalte dieser Ausgabe Sie inspirieren und bereichern werden.

Mit den besten Grüßen

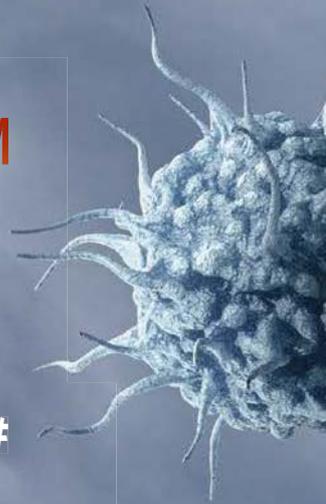
Stephan Hruby
Co-Herausgeber *ÖGU Aktuell*



XTANDITM

Je früher desto besser^{1-5, #}

unabhängig davon, ob Ihr hormonsensitiver
Prostatakarzinom* (HSPC) Patient bereits
Metastasen hat oder ein hohes Risiko,
solche zu entwickeln!^{1, 3-5, #}



Referenzen:

1. Armstrong AJ et al. Eur Urol 2023;84(2):229-241.
2. Davis ID. Ther Adv Med Oncol 2022;14:1-12.
3. Freedland SJ et al. N Engl J Med 2023;389(16):1453-1465.
4. Armstrong AJ et al. J Clin Oncol 2022;40(15):1616-1622.
5. XTANDI (Enzalutamid) Fachinformation (aktuelle Version)

XTANDITM Filmtabletten 40 mg erstattet in Gelber Box RE1 für mHSPC, asymt./mild sympt. mCRPC EKO 02/2022

* XTANDI ist unter anderem zugelassen in mHSPC und nun in nmHSPC Hochrisiko BCR für Salvagestrahlentherapie ungeeignete Patienten⁵

FACHKURZINFORMATION Xtandi Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: Xtandi 40 mg Filmtabletten; Xtandi 80 mg Filmtabletten **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Xtandi 40 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 40 mg Enzalutamid. Xtandi 80 mg Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 80 mg Enzalutamid. Liste der sonstigen Bestandteile: **Tablettenkern:** Hypromelloseacetatsuccinat, Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Croscarmellose Natrium, Magnesiumstearat; **Tablettenüberzug:** Hypromellose, Talkum, Macrogol (8000), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172) **3. ANWENDUNGSGEBIETE:** Xtandi ist angezeigt: • als Monotherapie oder in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (*non-metastatic hormone-sensitive prostate cancer*, nmHSPC), die ein biochemisches Rezidiv (*biochemical recurrence*, BCR) mit hohem Risiko aufweisen und für eine Salvagestrahlentherapie ungeeignet sind (siehe Abschnitt 5.1). • in Kombination mit einer Androgenentzugstherapie zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (*metastatic hormone-sensitive prostate cancer*, mHSPC) (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC) • zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem CRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC). • zur Behandlung erwachsener Männer mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Hochrisiko-Prostatakarzinom (*castration-resistant prostate cancer*, CRPC) (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC). • zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem CRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist (siehe Abschnitt 5.1 der SmPC). • zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem CRPC, deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet. **4. GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der SmPC genannten sonstigen Bestandteile. Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden können (siehe Abschnitte 4.6 und 6.6 der SmPC). **5. PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE:** Hormonantagonisten und verwandte Mittel, Antiandrogene, ATC Code: L02BB04. **6. INHABER DER ZULASSUNG:** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Niederlande **7. VERTRIEB IN ÖSTERREICH:** Astellas Pharma Ges.m.b.H, Donau-City-Straße 7, A-1220 Wien, Tel: +43 1 877 26 68, E-Mail: office.at@astellas.com **8. STAND DER INFORMATION:** 04-2024 **9. ABGABE:** Rezept- und apothekenpflichtig. „Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft, Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.“



HAUPTTHEMA BLASENKREBS

- 9 Editorial**
D. D'Andrea, Wien 
- 10 Targetable FGFR-Alterationen
Urothelkarzinom – Update der THOR- und der THOR-2-Studie**
J. Krauter, Wien 
- 14 Zirkulierende Tumor-DNA
als Biomarker beim
Urothelkarzinom**
E. Laukhtina, Wien
K. Oberneder, Wien
S. F. Shariat, Wien 
- 16 Paradigmenwechsel in der Therapie des metastasierten
Urothelkarzinoms
Resultate der EV-302/Keynote-
A39-Studie**
M. Pallauf, Salzburg
K. Olesch, Salzburg 
- 20 Nicht muskelinvasiver Blasentumor (HR-NMIBC) mit hohem
Risiko
Cretostimogen Grenadenorepvec
plus Pembrolizumab bei BCG-
unresponsivem HR-NMIBC mit CIS**
K. Oberneder, Wien
M. R. Hassler-Di Fratta, Wien 
- 24 Harnableitungstrends: Ist die kontinente
Harnableitung ein Auslaufmodell?**
S. F. Shariat, Wien 

Aus der ÖGU

AUS DER ÖGU

- 26 Aus dem Arbeitskreis (AK) für Assistenzärzt:innen
Austrian School of Urology 2024**
L. Huber, Baden, Mödling 



UROLOGIE IN ÖSTERREICH

- 28 ÖGU Aktuell im Gespräch mit Dr. Wolfgang Loidl**
W. Loidl, Wien 
- 29 Historie der Harnableitung
Supravesikale Harnableitung: wichtige
Entwicklungsschritte und historischer
Blick aus Österreich**
F. H. Moll, Köln
S. F. Shariat, Wien 
- 32 Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern
Kinderurologie Linz: Bekanntes Gesicht
übernimmt Primariat**
B. Haid, Linz 
- 33 „Plus ratio quam vis“-Auszeichnung der Novum-Jagiellonen-
Universität Krakau
Primar Shariat erhält Goldmedaille**
- 34 Studie sucht Patient – Patient sucht Studie**

**Unser Angebot für Raucher:innen:
Checken Sie Ihre Symptome!**



GESTATTEN,
ICH BIN
LUIS

Sind Sie Raucher:in? Dann empfehlen wir Ihnen LUIS.

Er checkt Ihre Symptome und gibt Ihnen eine Einschätzung Ihres momentanen Gesundheitszustandes. Je früher eine mögliche Erkrankung entdeckt wird, umso besser ist in der Regel die Prognose und es kann rasch mit einer Behandlung begonnen werden.

Checken Sie Ihre Symptome auf www.dontsmoke.at

eine Zusammenarbeit von



JOURNAL CLUB

38 Urologie der Medizinischen Universität Innsbruck

Y. Kunz, Innsbruck
W. Horninger, Innsbruck



BAYERISCH-ÖSTERREICHISCHE TAGUNG 2024

**44 Künstliche Intelligenz auf dem Prüfstand
Einblicke in die Rolle von „large language models“ in der urologischen Bildung**

L. M. Kollitsch, Wien
K. Eredics, Wien



**48 Digitalisierung in der Urologie
Rolle der KI bei Steinleiden:
Ist dies die Zukunft?**

J. Vesper, Wien
J. S. Weiss, Wien



ASCO 2024

**50 EMBARK- und NEPTUNES-Studie
Highlights zum Prostatakarzinom**

M. Ladurner, Innsbruck
I. M. Heidegger-Pircher, Innsbruck



52 Neue Daten zum Nierenzellkarzinom

M. Schmidinger, Wien



56 Hodentumoren: Neues vom ASCO 2024

J. Peters, Salzburg
L. Lusuardi, Salzburg



AUS DER INDUSTRIE

57 Lutrate® 3-Monats-Depot 22,5 mg von Kwizda Pharma

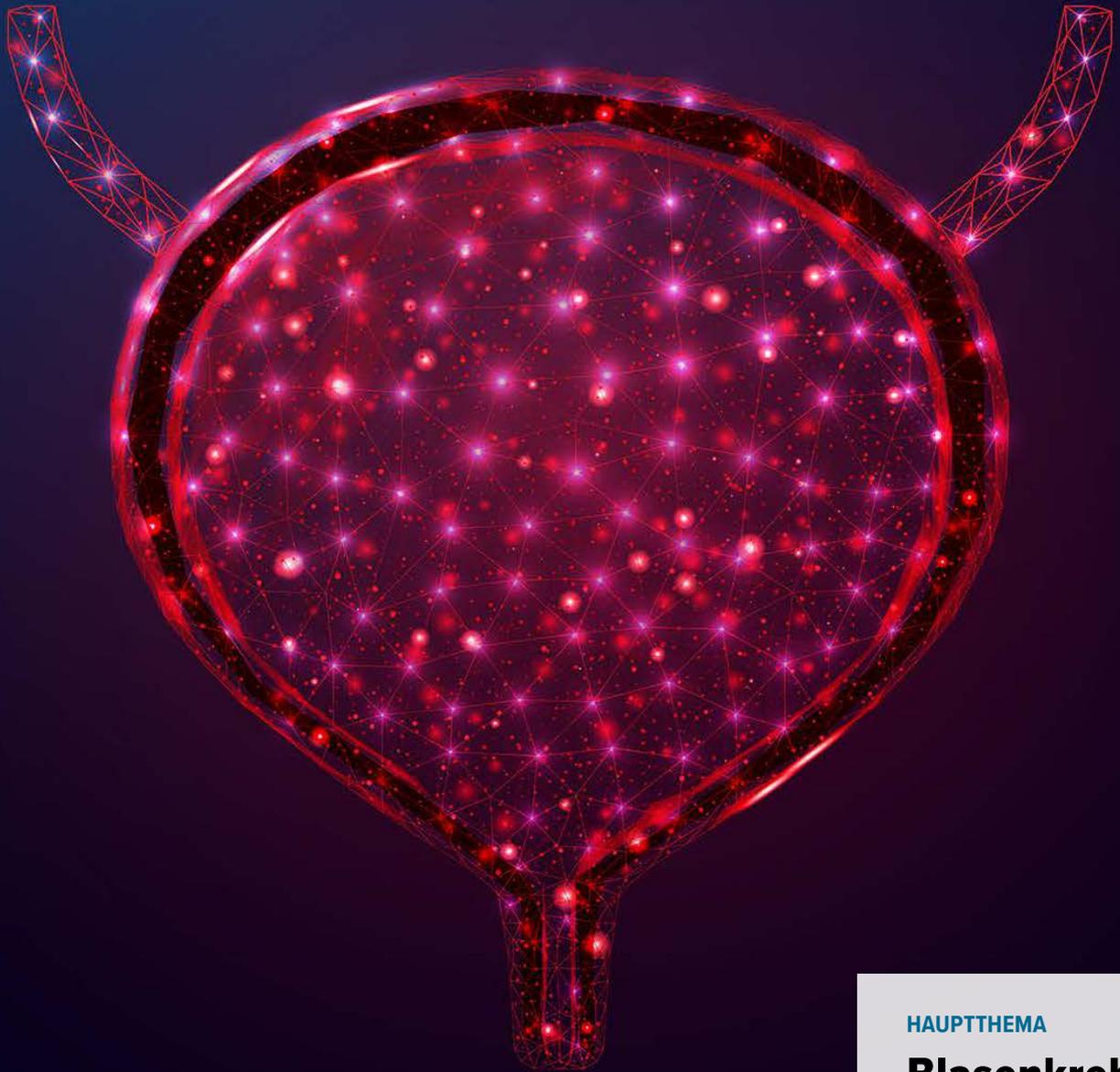
**58 Dermatosen des Urogenitalbereichs
Lichen sclerosus: frühzeitig behandeln!**

**60 Praxiserfahrungen mit PARPI-Kombinationstherapien
beim mCRPC**

Impressum

Herausgeber: Österreichische Gesellschaft für Urologie und Andrologie (ÖGU); 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. Editor (Präsident der ÖGU): Univ.-Prof. Dr. Shahrokh F. Shariat. E-Mail: shahrokh.shariat@meduniwien.ac.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: Mag. 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 28,-, Einzelheft EUR 8,- inkl. MwSt. und Versand innerhalb von Österreich; im Ausland zzgl. Versandkosten. Das Medium ÖGU Aktuell 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 Dosierungsangaben 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.



HAUPTTHEMA

Blasenkrebs



Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

Die Behandlung des Blasenkrebses hat in den letzten Jahren bedeutende Fortschritte gemacht, insbesondere in Bezug auf nichtmuskelinvasive und metastasierte Erkrankungen. Diese Entwicklungen bringen jedoch auch Herausforderungen und neue Fragen mit sich, die es zu adressieren gilt.

Neue Medikamente für die Behandlung des nicht-muskelinvasiven Blasenkrebses

Ein bemerkenswerter Fortschritt ist die Einführung von Cretostimogene Grenadenorepvec (CG0070) in Kombination mit Pembrolizumab zur Behandlung von Patienten mit BCG-unresponsivem nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs (NMIBC) mit Carcinoma in situ (CIS). Diese Kombination hat in klinischen Studien außergewöhnlich hohe Ansprechraten gezeigt, mit einer vollständigen Remissionsrate von 57,1 % nach 12 Monaten und 51,4 % nach 24 Monaten. Diese Ergebnisse bieten eine vielversprechende Alternative für Patienten, die nicht für eine radikale Zystektomie infrage kommen, und heben die Bedeutung der fortschreitenden Forschung und Innovation in der Onkologie hervor.

Zirkulierende Tumor-DNA als Biomarker

Eine weitere bedeutende Entwicklung ist die Nutzung von zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) als Biomarker beim Urothelkarzinom. Diese nichtinvasive Methode hat das Potenzial, minimal verbleibende Erkrankungen zu erkennen, das Ansprechen auf systemische Therapien zu überwachen und Prognosen zu verbessern. Studien haben gezeigt, dass ctDNA eine hohe Sensitivität und Spezifität bei der Identifikation von Rückfällen nach radikaler Zystektomie aufweist und somit eine präzisere Überwachung und Therapieanpassung ermöglicht. Dies könnte insbesondere für die Entscheidungsfindung in der klinischen Praxis von großer Bedeutung sein und dazu beitragen, personalisierte Behandlungsansätze zu fördern.

Paradigmenwechsel in der Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms

Ein revolutionärer Fortschritt in der Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms ist die Einführung der Kombinationstherapie Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab. Diese Kombinationstherapie hat sich in der EV-302/Keynote-A39-Studie als neue Erstlinienbehandlung etabliert. Die Ergebnisse zeigen, dass die Kombinationstherapie im Vergleich zur platinhaltigen Chemotherapie signifikant bessere Überlebensraten bietet: Das progressionsfreie Überleben verlängerte sich von 6,3 auf 12,5 Monate, und die mediane Überlebenszeit erhöhte sich von 16,1 auf 31,5 Monate. Diese Therapie bietet somit eine vielversprechende neue Option für Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom und markiert einen entscheidenden Wandel im Behandlungsalgorithmus.

Trends in der Harnableitung nach radikaler Zystektomie

Ein interessantes Phänomen zeigt sich bei der Wahl der Harnableitungsverfahren nach radikaler Zystektomie. Es ist nämlich eine zunehmende Präferenz für inkontinente Verfahren zu beobachten. Die Gründe für diesen Wandel sind vielfältig und umfassen Faktoren wie Patientenpräferenzen, das Alter und die Komorbiditäten der Patienten sowie operative Überlegungen. Diese Trends werfen die Frage auf, ob sie möglicherweise auf neue Erkenntnisse oder eine Anpassung der klinischen Praxis hinweisen.

Kosten und multidisziplinäre Ansätze

Die Einführung neuer Medikamente und Technologien bringt auch erhebliche

Kosten mit sich. Die hohen Kosten für innovative Therapien wie CG0070 und die kontinuierliche Überwachung mittels ctDNA stellen das Gesundheitssystem vor finanzielle Herausforderungen. Es ist daher essenziell, dass der Einsatz dieser neuen Technologien sorgfältig abgewogen und nur dort erfolgt, wo sie den größten Nutzen bieten.

Zudem unterstreichen diese Entwicklungen die Notwendigkeit eines multidisziplinären Ansatzes in der Behandlung von Blasenkrebs. Die enge Zusammenarbeit zwischen Urologen, Onkologen, Pathologen und anderen Spezialisten ist entscheidend, um eine optimale Patientenversorgung zu gewährleisten. Nur durch eine koordinierte Anstrengung kann sichergestellt werden, dass Patienten die bestmögliche Behandlung erhalten und gleichzeitig die Kosten im Rahmen gehalten werden.

Ich wünsche Ihnen viel Freude beim Lesen der Artikel dieses Hauptthemas!

Ihr

Ap. Prof. Priv.-Doz. Dr. **David D'Andrea**, FEBU
Abteilung für Urologie,
Comprehensive Cancer Center,
Medizinische Universität Wien
E-Mail: david.dandrea@meduniwien.ac.at

■06



Targetable FGFR-Alterationen

Urothelkarzinom – Update der THOR- und der THOR-2-Studie

Im Jahr 2023 gab es sowohl in der Therapie des lokalisierten als auch des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms Fortschritte. Maßgeblich daran beteiligt sind zielgerichtete Therapien bzw. die zunehmende molekular basierte Präzisionsmedizin. In diesem Artikel sollen zielgerichtete Therapien mit Erdafitinib bei Patienten mit Alterationen des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptors (FGFR) im Rahmen der THOR-Studie bei metastasiertem Urothelkarzinom und im Rahmen der THOR-2-Studie beim nicht muskelinvasiven Blasenkarzinom (NMIBC) vorgestellt werden.

FGFR-Blockade

Durch das zunehmende Verständnis für molekulare Veränderungen und neue, verbreitete Testmethoden sind individuelle Tumormutationen im Urothelkarzinom als Therapieziel von zunehmendem Interesse. Vielversprechende Daten liegen für FGFR-Alterationen vor.

FGFR ist eine zellmembrangebundene Rezeptortyrosinkinase. Nach ihrer Aktivierung schaltet sie weitere intrazelluläre Signalkaskaden über (Phosphatidylinositol-3-Kinase-)AKT-, STAT („signal transducers and activators of transcription“) oder Ras-MAPK („mitogen-activated protein kinase“)-Pathways an.¹ Durch konstitutiv aktive oder überaktivierte Rezeptorvarianten (welche z. B. durch aktivierende Genfusionen oder Genamplifikationen entstehen) werden diese Proliferation-induzierenden Signalkaskaden durchgehend aktiviert, was in weiterer Folge die Tumorentstehung und -progression beeinflussen kann. Alterationen von FGFR1–4 finden sich bei ca. 5–10% aller Krebsarten, wobei sich beim Urothelkarzinom und beim intrahepatischen Cholangiokarzinom ein deutlich höherer Anteil von ca. 10–30% zeigt.²

Beim Urothelkarzinom sind die 4 Isoformen FGFR1–4 die relevantesten, besonders das FGFR3-Gen, welches auf dem Chromosom 4 lokalisiert ist. FGFR3-Alterationen werden häufiger beim Urothelkarzinom

des oberen Harntrakts (UTUC) (zwischen 37% und 47%) und „low grade“, „low risk“ Urothelkarzinom detektiert (bis zu 70%).^{3–6} Die häufigsten Alterationen sind S249C 9 (60%) auf Exon 7, R248C 2 (20%), Y373C 2 (10%) sowie die FGFR3-TACC3-Fusion 4 (24%).⁷ Der spezifische Mutationsstatus steht in engem Zusammenhang mit dem Ansprechen auf FGFR-Inhibitoren.

Erdafitinib

Erdafitinib ist ein oraler Pan-FGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor, er inhibiert alle 4 FGF-Rezeptoren. Die Verabreichung erfolgt oral in einer Dosierung von 8 mg/Tag, ein Zyklus dauert 28 Tage. Erdafitinib als Spätlinientherapie beim metastasierten/fortgeschrittenen Urothelkarzinom ist seit den Ergebnissen der multizentrischen Phase-2-BLC2001-Studie⁸ von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassen, die Zulassung durch die European Medicines Agency (EMA) ist noch ausstehend.

THOR-Studie⁹

2023 wurden die Studienergebnisse zu THOR von Loriot et al. veröffentlicht. In dieser Phase-III-Studie erhielten Patienten mit einer nachgewiesenen FGFR2/3-Alteration nach Erst- oder Zweitlinientherapie Erdafitinib vs. eine Chemotherapie mit Docetaxel oder Vinflunin nach Ermessen

KEYPOINTS

- Erdafitinib verlängert das mediane Gesamtüberleben bei Patienten mit metastasiertem/fortgeschrittenem Urothelkarzinom und FGFR3/2-Alteration nach Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor im Vergleich zu Chemotherapie.
- Um Patienten mit metastasiertem/fortgeschrittenem Urothelkarzinom alle Optionen bieten zu können, ist eine molekular-genetische Testung frühzeitig und unbedingt notwendig.
- Erdafitinib zeigt auch bei Patienten mit IR- oder HR-NMIBC ein gutes Ansprechen, allerdings wiegt der Therapieerfolg i. S. einer Verzögerung des Rezidivs kaum die potenzielle Toxizität auf.

des Prüfarztes. Insgesamt erhielten 136 Patienten Erdafitinib (30% UTUC) und 130 Patienten (37% UTUC) Chemotherapie. Es fanden sich bei 215 (80,8%) der Patienten eine FGFR-Mutation, bei 44 (16,5%) eine FGFR-Fusion und bei 5 Patienten (1,9%) sowohl eine Mutation als auch eine Fusion. Keiner der Patienten hatte eine FGFR2-Alteration; die am häufigsten detektierte Mutation war FGFR3 S249C (46,6%) gefolgt von FGFR Y373C (16,9%) und von der FGFR-TACC3-Fusion (9,8%).

Die Patienten erhielten Erdafitinib 8 mg einmal täglich mit Aufdosierung bis 9 mg. Die Open-Label-Studie analysierte zwei unabhängige Kohorten separat:

- Kohorte 1 analysierte Erdafitinib versus Chemotherapie (CHT) bei Patienten mit FGFR-Alteration, die nach ≥ 1 Therapielinie inklusive PD-(L)1-Inhibitor in den Progress gingen;
- Kohorte 2 analysierte Erdafitinib versus Pembrolizumab bei Patienten mit mUC,

die nach der Erstlinientherapie in den Progress gingen und noch keine Immuntherapie erhalten haben. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS), sekundäre Endpunkte waren progressionsfreies Überleben (PFS) und die objektive Ansprechrare (ORR).

Versus Chemotherapie: Mortalitätsrisiko um 36% reduziert (Abb. 1)

In Kohorte 1 lag das mediane Follow-up bei 15,9 Monaten. Das OS in der Erdafitinib-Gruppe lag bei 12,1 Monaten (95%-Konfidenzintervall [CI]: 10,3 bis 16,4) und bei 7,8 Monaten (95% CI: 6,5 bis 11,1) in der CHT-Gruppe, die Hazard-Ratio (HR) lag bei 0,64 (95% CI: 0,47 bis 0,88; p=0,005). Das mediane PFS lag bei 5,6 Monaten in der Erdafitinib-Gruppe und bei 2,7 Monaten in der CHT-Gruppe. In der Erdafitinib-Gruppe zeigte sich weiters eine höhere ORR als in der CHT-Gruppe (45,6% vs. 11,5%). Ein komplettes Ansprechen (CR) zeigte sich unter Erdafitinib bei 9 Patienten (6,6%) und in der CHT-Gruppe bei einem Patienten. Bei 53 Patienten (39%) fand sich ein partielles Ansprechen (PR) unter Erdafitinib gegenüber 14 Patienten in der CHT-Gruppe (10,8%).

Nebenwirkungen (AE) traten bei 98,5% der Erdafitinib-Gruppe auf und bei 97,3% der CHT-Gruppe. Die Inzidenz von Grad-3- oder -4-Therapie-assoziierten AE war in beiden Gruppen vergleichbar (45,9% in der Erdafitinib-Gruppe und 46,4% in der CHT-Gruppe). Die häufigsten Therapie-assoziierten Nebenwirkungen (trAE) von Erdafitinib umfassten Hyperphosphatämie (80%), Diarrhö (62%), Stomatitis (48%), Mundtrockenheit (39%) sowie Hand-Fuß-Syndrom (30%). Letzteres (9,6%) sowie Stomatitis (8,1%), Onycholysis (5,9) und die Hyperphosphatämie (5,2%) waren die häufigsten Grad-≥3-Nebenwirkungen. 6 (4,4%) Patienten in der Erdafitinib-Gruppe und 7 (6,2%) Patienten in der CHT-Gruppe hatten AE, die zum Tod führten.

Zusammenfassend zeigte die Erdafitinib-Therapie im Vergleich mit der Chemotherapie ein signifikant längeres medianes Gesamtüberleben bei Patienten mit FGFR2/3-Alteration und nach vorangegangener Therapie inkl. eines PD(L)-1-Inhibitors. Das Nebenwirkungsprofil ist tolerabel, aber Fälle mit letalen Nebenwirkungen sind beschrieben. Somit sollte die Therapie in spezialisierten Zentren mit entsprechender Expertise angewandt werden.

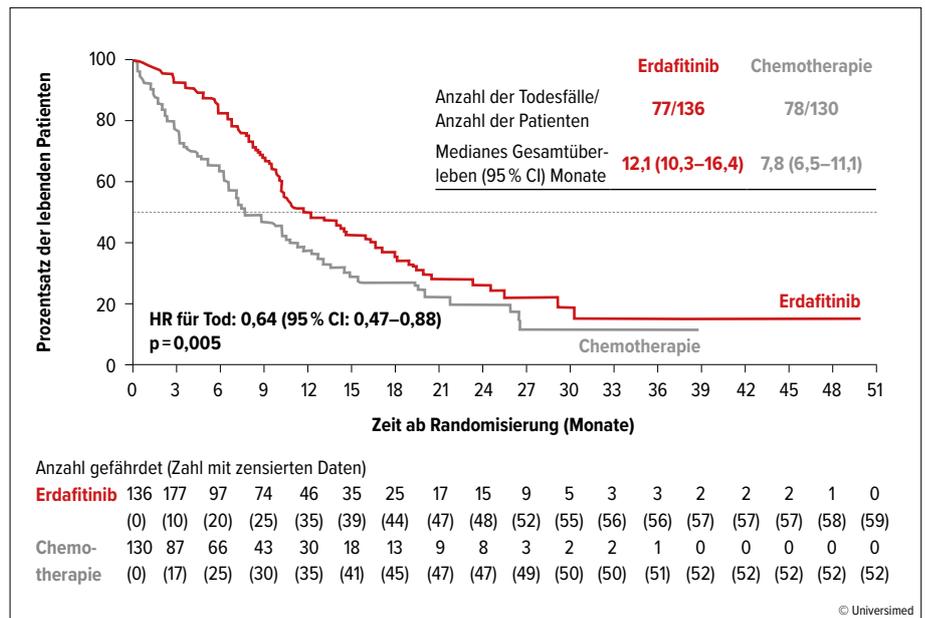


Abb. 1: Medianes Gesamtüberleben THOR-Studie Kohorte 1 (modifiziert nach Loriot Y et al. 2023)⁹

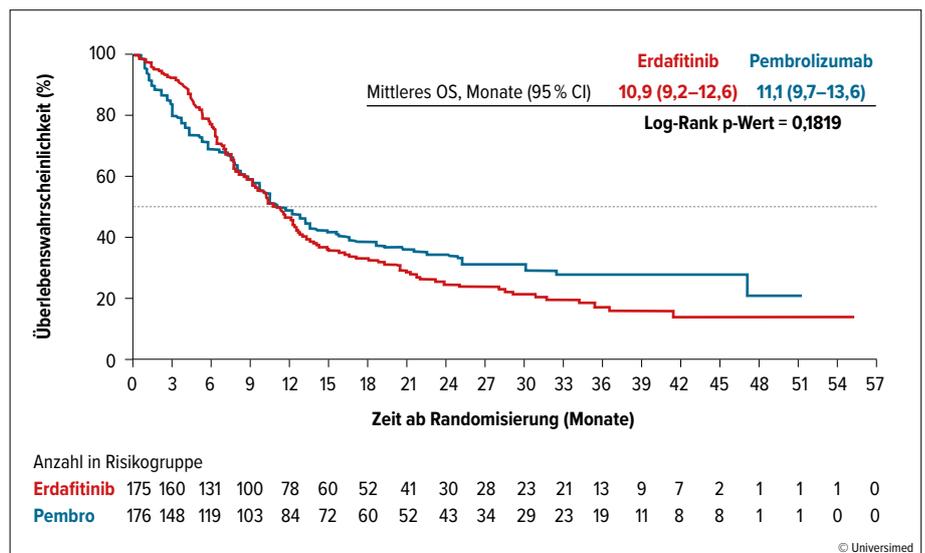


Abb. 2: Medianes Gesamtüberleben THOR-Studie Kohorte 2 (modifiziert nach Siefker-Radtke AO et al. 2024)¹⁰

Versus Pembrolizumab: Unterschied nicht signifikant (Abb. 2)

Die Ergebnisse von Kohorte 2 (Erdafitinib vs. Pembrolizumab bei metastasierten oder fortgeschrittenen Patienten mit FGFR-Alterationen) wurden von Siefker-Radtke et al.¹⁰ 2023 veröffentlicht. Nach einem medianen Follow-up von 33 Monaten wurden die Daten von 175 Patienten im Erdafitinib-Arm mit 176 im Pembrolizumab-Arm verglichen. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied im OS zwischen dem Erdafitinib-Arm und dem Pembrolizumab-Arm (medianes OS 10,9 versus 11,1 Monate; HR: 1,18; 95% CI). Das mediane PFS betrug 4,4 Mo-

nate im Erdafitinib-Arm und 2,7 Monate im Pembrolizumab-Arm (HR: 0,88; 95% CI: 0,70-1,10). Es fanden sich eine ORR von 40% unter Erdafitinib und 21,6% mit Pembrolizumab und eine mediane Ansprechdauer von 4,3 Monaten versus 14,4 Monate. Unerwünschte Nebenwirkungen waren im Erdafitinib-Arm etwas häufiger mit 64,7% versus 50,9% im Pembrolizumab-Arm. Das weitere Nebenwirkungsprofil zeigte sich konsistent zu den Daten in Kohorte 1. Somit zeigten die beiden Therapien ein ähnliches medianes OS, wobei die Ergebnisse des Pembrolizumab-Arms mit einem deutlich längeren Ansprechen besser als ursprüng-

lich gedacht waren, allerdings konsistent mit vorbekannten Daten zu Checkpoint-Inhibitoren in diesem Setting.

Fazit THOR-Studie

Die THOR-Studie hat somit zwei wichtige und interessante Fragestellungen beantwortet:

1. Erdafitinib ist für Patienten mit metastasiertem oder fortgeschrittenem Urothelkarzinom und FGFR2/3-Alteration eine valide Option als Later-Line-Therapie.
2. Betreffend die immer komplexer werdende Therapiesequenz zeigte sich, dass Erdafitinib erst nach einer Therapie mit PD(L)-1-Inhibitoren angewandt werden sollte. Von der FDA ist die Therapie bereits in der Indikation metastasiertes/fortgeschrittenes Urothelkarzinom mit FGFR2/3-Alteration nach zumindest einer Therapie mit PD(L)-1-Inhibitor zugelassen, ein Statement der EMA ist derzeit weiterhin ausstehend.

In den sich immer rascher ändernden Therapiealgorithmen des metastasierten/fortgeschrittenen Urothelkarzinoms kommen laufend neue Therapieoptionen hinzu oder bestehende werden verbessert. Hier stellt sich nun, nachdem sich gemäß der EV-30111-Studie Enfortumab vedotin (EV) und Pembrolizumab als neuer Standard etabliert haben, die Frage, zu welchem Zeitpunkt die Gabe von Erdafitinib bei vorliegender Alteration erfolgen sollte.¹¹ Eine Option ist sicher die Zweitlinie, da eine Immuntherapie hier bereits in der Erstlinie gegeben wurde, allerdings könnten auch Platin-haltige Chemotherapien oder das Antibody-Drug-Konjugat Sacituzumab Govitecan als Alternative diskutiert werden. Um alle Möglichkeiten adäquat mit dem Patienten diskutieren zu können, ist eine frühzeitige molekular-genetische Aufarbeitung notwendig, und diese sollte spätestens nach Versagen der Erstlinientherapie erfolgen.

THOR-2-Studie

Bei 12–78% der Patienten mit nicht muskelinvasivem Blasenkrebs mit Hochrisiko (HR-NMIBC) kommt es nach transurethraler Resektion und anschließender intravesikaler Therapie mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG) zu einem Rezidiv bzw. zu einem Progress in bis zu 46% der Patienten.^{12, 13} In diesen Fällen ist die Zystektomie weiterhin Standard, Alternativen sind nur

eingeschränkt vorhanden (z.B. BCG Challenge, EMDA, Synergo). Daher sind hier weiterhin neue und bessere Therapien für unsere Patienten notwendig, um die mit hoher Morbidität und Mortalität verbundene Zystektomie zu vermeiden. FGFR-Alterationen werden bei Patienten mit „low risk“ NMIBC in ca. 60–70% und bei HR-NMIBC in 20–30% detektiert.^{14, 15} THOR-2 ist eine randomisierte Phase-II-Studie, in der Erdafitinib oral bei Patienten mit NMIBC zur Anwendung kommt, wobei insgesamt 3 Kohorten untersucht werden (Abb. 3):

- Kohorte 1 evaluiert, ob Erdafitinib das Rezidiv-freie Überleben bei Patienten mit rezidivierendem papillärem Urothelkarzinom (HR-NMIBC ohne Carcinoma in situ; CIS) nach BCG-Therapie (min. 5/6 BCG-Gaben im Induktionszyklus bzw. nach den gängigen Kriterien für BCG-Non-Responder) und FGFR2/3-Alterationen verlängert.
- Kohorte 2 untersucht Patienten mit CIS plus/minus pTa/pT1-Befund ohne Ansprechen auf BCG.
- Kohorte 3 untersucht Patienten mit „intermediate risk“ NMIBC oder inkompletter Resektion ohne vorheriges BCG.

Die Patienten wurden 2:1 in den Erdafitinib-Arm oder den Arm mit einer intravesikalen Therapie nach Ermessen des Prüf arztes randomisiert. Initial wurde mit 8 mg per os Erdafitinib täglich gestartet, nach Reevaluation der Nebenwirkungen und Sicherheit der ersten 4 Patienten wurde die Dosis auf 6 mg Erdafitinib reduziert und für die weitere Studie auf 6 mg belassen. Die Behandlung erfolgte für maximal 2 Jahre. Im Vergleichsarm erhielten die Patienten entweder Mitomycin C 40 mg oder Gemcitabin 2000 mg intravesikal. Patienten mit HR-Rezidiv in der Vergleichsgruppe konnten in den Erdafitinib-Arm übertreten. Primärer Endpunkt war das Rezidiv-freie Überleben (RFS), definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Auftreten eines HR („high-grade“ Ta/T1 oder CIS)-Rezidivs. Geplant war der Einschluss von 240 Patienten, allerdings konnten nur 73 Patienten aufgrund der langsamen Rekrutierung eingeschlossen werden.

Kohorte 1: Vorteile für Erdafitinib, aber relevante Nebenwirkungen

In der Kohorte 1 erhielten 49 Patienten Erdafitinib und 24 erhielten CHT intravesikal, das mediane Follow-up betrug 13,4

Monate für beide Gruppen. Das mediane RFS war in der Erdafitinib-Gruppe noch nicht erreicht (CI: 95% 16,9 Monate – nicht abschätzbar) und 11,6 Monate für die CHT-Gruppe, mit einer HR von 0,28. Allerdings haben 28 Patienten (57%) die Therapie mit Erdafitinib abgebrochen gegenüber 14 (58%) in der CHT-Gruppe. Die Nebenwirkungen waren in der Erdafitinib-Gruppe der Hauptgrund (28%) für den Therapieabbruch und in der CHT-Gruppe war der Tumorprogress hauptsächlich dafür verantwortlich. Nebenwirkungen zeigten sich bei allen Patienten (100%), welche Erdafitinib erhalten haben, und bei 83% der CHT-Patienten. Das grundsätzliche Nebenwirkungsprofil war ähnlich zu den Daten der THOR-Studie, allerdings dominierten bei den Nebenwirkungen von Grad ≥ 3 Stomatitis (10%), Nageldystrophie (4%) und Glossitis (4%), deutlich seltener fand sich das Hand-Fuß-Syndrom. Obwohl sich klinisch ein klarer Vorteil für die Erdafitinib-Gruppe zeigte, sind Nebenwirkungen und Therapieabbrüche in relevanter Anzahl vorliegend.

Kohorte 2: gutes Ansprechen bei bekanntem AE-Profil

In der Interimsanalyse von Kohorte 2¹⁶ (HR-NMIBC mit CIS \pm papillären Läsionen, FGFR2/3-Alteration) haben nach einem medianen Follow-up von 10 Monaten 10 Patienten Erdafitinib erhalten. 90% davon hatten CIS, und bei allen Patienten war die Dosierung 6 mg Erdafitinib pro Tag. Bei der ersten und zweiten Evaluation (C3D1/C6D1) zeigte sich in 100%/75% ein komplettes Ansprechen (CR). Das mediane Anhalten des Ansprechens lag bei 3 Monaten. Die häufigsten Therapie-assoziierten Nebenwirkungen (trAE) waren Mundtrockenheit (60%), Hyperphosphatämie (50%), Dysgeusie (50%) und Diarrhö (50%). Ein Patient hatte eine Grad-2-Retinaablösung, dies führte zum Therapieabbruch. Nebenwirkungen von Grad ≥ 3 kamen bei 3 Patienten (30%) vor; dies waren Mundtrockenheit, Stomatitis, Nagelveränderungen, akute Nierenschädigung und -insuffizienz sowie Sepsis. Es kam zu keinen Therapie-assoziierten Todesfällen. Somit zeigte sich auch bei diesen Patienten ein gutes Ansprechen bei dem bekannten Nebenwirkungsprofil.

Kohorte 3: Ansprechen bei bekanntem AE-Profil

In der Interimsanalyse von Kohorte 3¹⁷ (rezidivierendes IR-NMIBC und FGFR2/3-

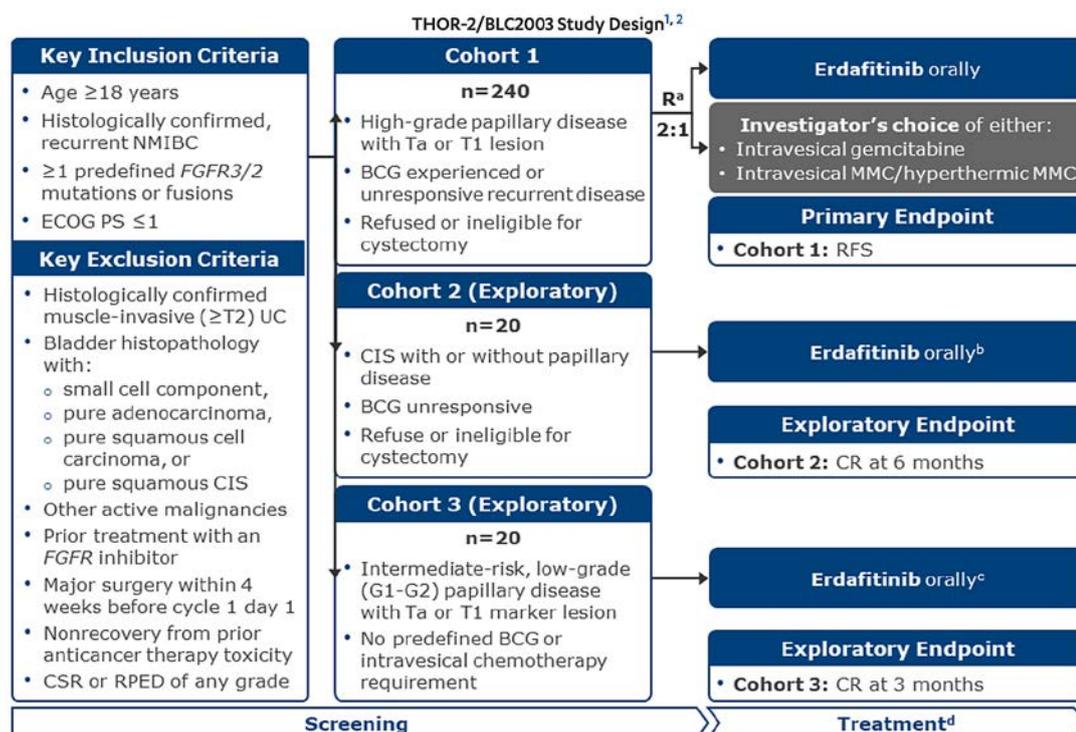


Abb. 3: Studiendesign THOR-2 (von Janssen Balversa® [Erdafitinib] Medical Information)

Alteration) erhielten 10 Patienten Erdafitinib und das mediane Follow-up lag bei 6,2 Monaten. 9 Patienten davon hatten pTa-Tumoren. 6 Patienten zeigten eine CR (75%) und ein Patient hatte ein partielles Ansprechen. Bei diesen Patienten zeigte sich ein medianes Therapieansprechen von 2,8 Monaten. Die trAEs waren konsistent mit den vorangegangenen Ergebnissen (Hyperphosphatämie 90%, Diarrhö 60%, Mundtrockenheit 50%). Zwei Patienten hatten eine trAE von Grad ≥ 3 (Dysurie, Diarrhö). Es gab keine Therapieabbrüche und es kam zu keinem Therapie-assoziierten Ableben. Soweit man das im Rahmen des kurzen Follow-ups sagen kann, zeigt sich auch hier ein Ansprechen auf Erdafitinib bei bekanntem Nebenwirkungsprofil.

Fazit der THOR-2-Studie

THOR-2 zeigt, dass Erdafitinib eine interessante Alternative für Patienten mit NMIBC und *FGFR2/3*-Alterationen darstellen kann, das Nebenwirkungsprofil ist allerdings herausfordernd. Die wahrscheinlich bedenklichste Nebenwirkung ist die Retinopathie und die häufigsten NW betreffen Mund, Nägel und Haut. Insgesamt wiegen die Nebenwirkungen kaum die potenzielle Wirkung auf, da man hier nur von einer Verzögerung des Rezidivs und nicht von Heilung sprechen

kann. Trotzdem ist die *FGFR*-Inhibition beim NMIBC weiterhin ein spannender Ansatzpunkt für Therapien, welcher unter anderem in der TAR-210-Studie weiterverfolgt wird.

Autorin:

Dr. Johanna Krauter

Universitätsklinik für Urologie
Comprehensive Cancer Center (CCC)

Medizinische Universität Wien

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

■0615

Literatur:

1 Ornitz DM, Itoh N: The fibroblast growth factor signaling pathway. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2015; 4(3): 215-66 2 Helsten T et al.: The *FGFR* landscape in cancer: analysis of 4,853 tumors by next-generation sequencing. *Clin Cancer Res* 2016; 22(1): 259-67 3 Robinson BD et al.: Upper tract urothelial carcinoma has a luminal-papillary T-cell depleted contexture and activated *FGFR3* signaling. *Nat Commun* 2019; 10(1): 2977 4 Audenet F et al.: Clonal relatedness and mutational differences between upper tract and bladder urothelial carcinoma. *Clin Cancer Res* 2019; 25(3): 967-76 5 Hernández S et al.: Prospective study of *FGFR3* mutations as a prognostic factor in nonmuscle invasive urothelial bladder carcinomas. *J Clin Oncol* 2006; 24(22): 3664-71 6 Kim K et al.: Modeling biological and genetic diversity in upper tract urothelial carcinoma with patient derived xenografts. *Nat Commun* 2020; 11(1): 1975 7 Tony I et al.: Clinical development of *FGFR3* inhibitors for the treatment of urothelial cancer. *Bl Cancer Preprint* 2019; 1-15 8 Loriot Y et al.: Erdafitinib in

locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 381(14): 338-48 9 Loriot Y et al.: Erdafitinib or chemotherapy in advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2023; 389(21): 1961-71 10 Siefker-Radtke AO et al.: Erdafitinib versus pembrolizumab in pretreated patients with advanced or metastatic urothelial cancer with select *FGFR* alterations: cohort 2 of the randomized phase III THOR trial. *Ann Oncol* 2024; 35(1): 107-17 11 Powles T et al.: Enfortumab vedotin and pembrolizumab in untreated advanced urothelial cancer. *N Engl J Med* 2024; 390(10): 875-88 12 Grimm MO et al.: Treatment of high-grade non-muscle-invasive bladder carcinoma by standard number and dose of BCG instillations versus reduced number and standard dose of BCG instillations: results of the European Association of Urology Research Foundation randomised phase III clinical trial "NIMBUS." *Eur Urol* 2020; 78(5): 690-8 13 Sylvester RJ et al.: Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49(3): 466-77 14 Knowles MA, Hurst CD: Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nat Rev Cancer* 2015; 15(1): 25-41 15 Eich ML et al.: Incidence and distribution of UroSEEK gene panel in a multi-institutional cohort of bladder urothelial carcinoma. *Mod Pathol* 2019; 32(10): 1544-50 16 Catto JW F et al.: Phase 2 study of the efficacy and safety of erdafitinib in patients (pts) with bacillus Calmette-Guérin (BCG)-unresponsive, high-risk non-muscle-invasive bladder cancer (HR-NMIBC) with *FGFR3/2* alterations (alt) in THOR-2: cohort 2 interim analysis results. *J Clin Oncol* 2023; 41: ASCO Abstr. 503 17 Daneshmand S et al.: Phase 2 study of the efficacy and safety of erdafitinib in patients (pts) with intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer (IR-NMIBC) with *FGFR3/2* alterations (alt) in THOR-2: cohort 3 interim analysis. *J Clin Oncol* 2023; 41: ASCO Abstr. 504



Zirkulierende Tumor-DNA als Biomarker beim Urothelkarzinom

Entscheidungen zum Management von Patienten mit Urothelkarzinom basieren hauptsächlich auf klinisch-pathologischen Parametern. Genauere prognostische und prädiktive Werkzeuge könnten jedoch die Patientenselektion und das Outcome der Patienten verbessern. So bietet die Liquid Biopsy, insbesondere zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA), als minimalinvasives Werkzeug eine vielversprechende Möglichkeit zur präziseren Überwachung und Therapieanpassung beim Urothelkarzinom.

Zellfreie DNA (cfDNA) ist fragmentierte, extrazelluläre DNA, die von sterbenden Zellen freigesetzt wird und in verschiedenen Körperflüssigkeiten, einschließlich Serum und Urin, vorkommen kann. Zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA) ist der Anteil der cfDNA, der mutierte DNA enthält, die von sterbenden Tumorzellen freigesetzt wird. In den letzten zehn Jahren hat ctDNA aufgrund ihres Potenzials, die Tumorlast bei verschiedenen malignen Erkrankungen zu bewerten, Aufmerksamkeit erlangt.¹ Diese nichtinvasive Methode verspricht, mehrere ungedeckte Bedürfnisse im Management des Urothelkarzinoms zu adressieren, einschließlich Prognose und personalisierter Behandlung.

Erkennung minimaler Resterkrankung

Im Zusammenhang mit dem muskelinvasiven Blasenkrebs wurde über das Potenzial von ctDNA zur Erkennung minimaler Resterkrankung berichtet. Daten aus früheren Studien deuten darauf hin, dass Patienten mit erhöhtem Rückfallrisiko nach radikaler Zystektomie mithilfe von ctDNA identifiziert werden könnten. Zum Beispiel zeigten Lindskrog et al., dass ctDNA nach radikaler Zystektomie mit einer Sensitivität von 94% und einer Spezifität von 98% einen metastatischen Rückfall identifiziert.² Außerdem demonstrierten Christensen et al., dass das Vorhandensein von ctDNA bei der Diagnose vor neoadjuvanter Chemotherapie (NAC) hoch prognostisch war (HR: 29,1; $p=0,001$).³ Interessanter-

weise trat bei keinem der ctDNA-negativen Patienten in dieser Studie ein Krankheitsrückfall auf. In der jüngsten Studie identifizierte die auf Ganzgenomsequenzierung (WGS) basierende ctDNA-Bewertung einen Rückfall nach radikaler Zystektomie mit einer Sensitivität von 91% und einer Spezifität von 92%.⁴

Eine der am meisten erwarteten Studien auf diesem Gebiet ist IMvigor011, eine doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit von Atezolizumab (Anti-PD-L1) gegenüber Placebo bei Patienten mit muskelinvasivem Hochrisiko-Blasenkrebs untersucht, die nach der Zystektomie ctDNA-positiv sind. Die Teilnehmer werden basierend auf ihrem ctDNA-Status als positiv oder negativ klassifiziert. CtDNA-positive Patienten erhalten entweder Atezolizumab oder Placebo, während ctDNA-negative Patienten unter Überwachung stehen. Auf dem EAU-Kongress 2024 präsentierte Prof. Powles vorläufige Daten von Patienten mit persistierendem ctDNA-negativem Status bei serieller ctDNA-Überwachung in der IMvigor011-Kohorte. Insgesamt 286 Patienten waren nach radikaler Zystektomie ctDNA-negativ, wobei bei 115 Patienten die Nachbeobachtung noch im Gange ist, 171 Patienten erfüllten die Kriterien und wurden in die Analyse aufgenommen. Die Rate des 12-monatigen krankheitsfreien Überlebens betrug 92%, die Rate des krankheitsfreien Überlebens nach 18 Monaten 88%. Die Rate des Gesamtüberlebens nach 12 Monaten betrug 100%, nach 18 Monaten 98%.

KEYPOINTS

- ctDNA hat das Potenzial zur Erkennung minimaler Resterkrankung bei Urothelkarzinom.
- ctDNA hat einen starken prognostischen Wert bei Patienten mit Urothelkarzinom.
- ctDNA kann als Werkzeug zur Überwachung der Reaktion auf systemische Therapien verwendet werden.

Diese Daten zeigen, dass Patienten mit muskelinvasivem Hochrisiko-Blasenkrebs, die nach der Zystektomie einen anhaltend negativen ctDNA-Status aufweisen, möglicherweise keine zwingende Indikation für eine adjuvante Behandlung haben könnten. Laufende prospektive Studien wie TOMBOLA, MODERN und IMvigor011 werden voraussichtlich die Rolle von ctDNA als Instrument zur Stratifikation für die klinische Entscheidungsfindung bei Patienten mit muskelinvasivem Blasenkrebs weiter klären. Die ctDNA hat das Potenzial, in Zukunft die Patienten zu identifizieren, denen mit onkologischer Sicherheit ein blasenerhaltendes Vorgehen angeboten werden kann, im Gegensatz zu jenen, die radikal behandelt werden sollten. Darüber hinaus könnte die ctDNA auch diejenigen Patienten erkennen, die von einer intensiveren Therapie, wie einer perioperativen systemischen Therapie, profitieren könnten.

Prognostischer Wert

Unter den ersten großen Studien, die die prognostische Bedeutung von ctDNA im perioperativen Umfeld bei Patienten mit Urothelkarzinom hervorhoben, war die IMvigor010-Studie. Sie zeigte, dass das Vorhandensein von ctDNA mit einem Nutzen einer adjuvanten Therapie mit Atezolizumab verbunden war, während Patienten mit nicht nachweisbarer ctDNA keinen Nutzen von der adjuvanten Thera-

pie hatten. Waren Patienten ctDNA-positiv, so hatten sie einen Überlebensvorteil mit Atezolizumab im Vergleich zur Beobachtung (HR: 0,59; 95 % CI: 0,42–0,83).⁵

Eine aktuelle Metaanalyse zeigte einen starken Zusammenhang zwischen hohen Ausgangswerten von ctDNA und den Überlebensraten bei Urothelkarzinompatienten, die mit systemischer Therapie behandelt wurden.⁶ Darüber hinaus wiesen Patienten mit abnehmenden ctDNA-Werten als Reaktion auf eine Immuntherapie höhere Überlebensraten auf im Vergleich zu Patienten, die keinen Rückgang der ctDNA zeigten. Unabhängig von den verwendeten Therapiemitteln und Therapieansätzen konnten stets ähnliche Ergebnisse beobachtet werden. Diese Erkenntnisse unterstützen ctDNA als effektives Werkzeug zur Überwachung der Krankheitsprognose bei Urothelkarzinompatienten.

Auf dem ASCO 2024 präsentierte Prof. Powles eine retrospektive Analyse von ctDNA-Daten vor und während der Behandlung mit Pembrolizumab-Monotherapie im Vergleich zu Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom aus der Phase-III-Studie KEYNOTE-361.⁷ ctDNA-Proben von 263 Patienten wurden analysiert. Bei der Analyse des Gesamtüberlebens abhängig vom ctDNA-Ausgangswert zeigte sich, dass Patienten mit niedrigen ctDNA-Ausgangswerten, die mit Pembrolizumab behandelt wurden, höhere Gesamtüberlebensraten aufwiesen als diejenigen, die nur Chemotherapie erhielten. Im Gegensatz dazu gab es bei Patienten mit hohen ctDNA-Ausgangswerten keine Unterschiede in den Gesamtüberlebensraten zwischen den beiden Gruppen.

Die verfügbare Evidenz unterstützt somit stark den prognostischen Wert von ctDNA bei Urothelkarzinompatienten, die mit systemischer Therapie behandelt werden, und hebt die Machbarkeit der Verwendung von ctDNA zur Unterstützung personalisierter Behandlungsentscheidungen hervor.

Behandlungsansprechen

Über das Potenzial von ctDNA zur Identifizierung minimaler Resterkrankung und zur Prognose von Patientenergebnissen hinaus kann sie auch zur Messung des Behandlungsansprechens verwendet werden.

Zum Beispiel untersuchte die Studie von Christens et al. die Verwendung der Plasma- und Urin-DNA-Mutationsanalyse zur Vorhersage des Ansprechens auf eine neoadjuvante Chemotherapie (NAC) und des onkologischen Ergebnisses bei Patienten mit muskelinvasivem Blasenkrebs.⁸ Der Nachweis von ctDNA im Plasma, Urin-Supernatant und Urin-Pellet nach NAC war mit niedrigeren Ansprechraten verbunden (alle $p < 0,05$). Die Dynamik der TumordNA im Urin-Supernatant und Plasma während der NAC war prädiktiv für das NAC-Ansprechen und den weiteren Verlauf der Erkrankung.

ctDNA zeigt somit das Potenzial für die serielle Krankheitsüberwachung, mit der frühzeitig zwischen Patienten mit Ansprechen, stabiler Krankheit und Progression unterschieden werden kann. Dies ermöglicht die frühzeitige Einleitung eines Therapiewechsels bei den Patienten, die davon profitieren könnten.

Überlegungen

Trotz dieser vielversprechenden Erkenntnisse besteht Bedarf an standardisierten Protokollen für die Handhabung von Plasma, präanalytischen Variablen und Unterschieden zwischen ctDNA-Tests, um die ctDNA-Analyse in die klinische Praxis einführen zu können.

Die Notwendigkeit, ausreichendes Tumorgewebe aus transurethraler Blasenresektion (TURBT) für die Entwicklung von ctDNA-Tests zur Verfügung zu haben, ist eine wesentliche Einschränkung tumorinformierter Tests zur Messung von ctDNA. Darüber hinaus wird die Wahrscheinlichkeit, ctDNA in Situationen mit geringer Tumorlast zu erkennen, durch die Anzahl der analysierten Mutationen und das verfügbare Plasmavolumen begrenzt. Die WGS-basierte ctDNA-Detektion stellt eine vielversprechende Option für die klinische Anwendung dar, da nur ein geringes Plasmavolumen benötigt wird und die Durchführung der WGS einfach ist. Darüber hinaus ermöglicht die WGS-Strategie zur ctDNA-Detektion die direkte genomische Charakterisierung von Plasma-cfDNA unabhängig von der initialen Tumorbiopsie.⁴ Solche Ansätze könnten eine breitere Anwendbarkeit der ctDNA-Analyse im perioperativen Umfeld zur Erkennung minimaler Resterkrankung ermöglichen.

Fazit

Zusammengefasst unterstützt die verfügbare Literatur stark den prognostischen Wert nichtinvasiver Liquid Biopsies, wobei ctDNA als vielversprechendes Werkzeug zur Steuerung der systemischen Therapie in allen Krankheitsphasen des Urothelkarzinoms hervorgeht. ctDNA ist ein leistungsstarker Biomarker und bietet viele Möglichkeiten, die Betreuung von Patienten mit Blasenkrebs zu verbessern, einschließlich der Risikobewertung vor der Behandlung, der frühen Diagnose minimaler Resterkrankung nach radikaler Zystektomie und der Überwachung der Ergebnisse während der systemischen Therapie. ■

Autor:innen:

Dr. Ekaterina Laukhtina

Dr. Katharina Oberneder

Univ.-Prof. Dr. Shahrokh F. Shariat

Universitätsklinik für Urologie,

Medizinische Universität Wien

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

■0615

Literatur:

- 1 Pessoa LS et al.: ctDNA as a cancer biomarker: A broad overview. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; 155: 103109
- 2 Linskrog SV et al.: Circulating tumor DNA analysis in advanced urothelial carcinoma: insights from biological analysis and extended clinical follow-up. *Clin Cancer Res* 2023; 29(23): 4797-807
- 3 Christensen E et al.: Early detection of metastatic relapse and monitoring of therapeutic efficacy by ultra-deep sequencing of plasma cell-free DNA in patients with urothelial bladder carcinoma. *J Clin Oncol* 2019; 37(18): 1547-57
- 4 Nordentoft I et al.: Whole-genome mutational analysis for tumor-informed detection of circulating tumor DNA in patients with urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2024; 5
- 5 Powles T et al.: Updated overall survival by circulating tumor DNA status from the phase 3 IMvigor010 trial: Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2024; 85(2): 114-22
- 6 Laukhtina E et al.: Circulating tumor dna is a strong predictor of outcomes in patients treated with systemic therapy for urothelial carcinoma. *Eur Urol Focus* 2022; 7
- 7 Powles T et al.: Quantitative circulating tumor DNA (ctDNA) assessment in patients (pts) with advanced urothelial carcinoma (UC) treated with pembrolizumab (pembro) or platinum-based chemotherapy (chemo) from the phase 3 KEYNOTE-361 trial. *J Clin Oncol* 2024; 42: 4518
- 8 Christensen E et al.: Cell-free urine and plasma dna mutational analysis predicts neoadjuvant chemotherapy response and outcome in patients with muscle-invasive bladder cancer. *Clin Cancer Res* 2023; 29(8): 1582-91



Paradigmenwechsel in der Therapie des metastasierten Urothelkarzinoms

Resultate der EV-302/Keynote-A39-Studie

Die Einführung der Kombinationstherapie Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab in der Erstlinie des lokal fortgeschrittenen inoperablen/metastasierten Urothelkarzinoms kommt einem Paradigmenwechsel gleich. Wir fassen die Key Facts zu dieser neuen Kombinationstherapie zusammen und erläutern, wie sich dadurch der Therapiealgorithmus verändert.

„Oldie but goldie“ – die Cisplatin-haltige Kombinationschemotherapie

Über 30 Jahre stand die Cisplatin-haltige Kombinations-Chemotherapie (Cis-KC) unangefochten in der Erstlinie der Therapie des lokal fortgeschrittenen inoperablen/metastasierten Urothelkarzinoms (mUC). Und das trotz überschaubaren Erfolgs; so liegt die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate bei lediglich 10–15%.¹ Dennoch konnten sich alternative Therapeutika, so auch die Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) Pembrolizumab oder Atezolizumab, in der Monotherapie nicht gegen die Cis-KC durchsetzen. Letztere wurden sogar nach direktem Vergleich im Therapie-Algorithmus hinter die Carboplatin-haltige KC, die erste Alternative für Cisplatin-unfitte Patient:innen, gereiht.^{2,3} Lediglich die Einführung der ICI-Erhaltungstherapie mit Avelumab für Patient:innen mit zumindest stabiler Erkrankung nach platinhaltiger KC stellte die einzige relevante Neuerung der Erstlinientherapie des mUC der letzten Jahre dar.⁴ Mit der Ergebnispräsentation der EV-302/Keynote-A39-Studie am ESMO 2023 hat sich dies nun schlagartig geändert! Die Kombinationstherapie aus Enfortumab Vedotin (EV), einem Antibody Drug Conjugate (ADC), und dem ICI Pembrolizumab stellt nun die neue Erstlinie für das mUC dar. Dafür gab es vom ESMO-Publikum bereits tosenden Beifall.

„A star is born“ – Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab, neue Erstlinientherapie

EV-302/Keynote-A39 ist eine prospektive randomisierte Phase-III-Studie, welche die Kombinationstherapie EV und Pembrolizumab (EV+P) in der Therapie des mUC

mit der platinhaltigen KC verglichen hat. EV+P wurde in einem 21-Tages-Zyklus mit einer EV-Dosis von 1,25 mg/kg (Maximaldosis 125 mg) an Tag 1 und 8 plus Pembrolizumab 200 mg an Tag 1 verabreicht. EV wurde dabei unbegrenzt bis zum Progress oder dem Auftreten relevanter Nebenwirkungen, Pembrolizumab für maximal 35 Zyklen verabreicht. Die platinhaltige KC (Cisplatin oder Carboplatin) wurde für maximal 6 Zyklen mit der Möglichkeit eines Switchs auf eine Avelumab-Erhaltungstherapie bei stabiler Erkrankung verabreicht. Insgesamt wurden 886 Patient:innen in die Studie eingeschlossen. Knapp über die Hälfte der Patient:innen (54%) waren Cisplatin-fit. Der Primärtumor war zu 75% im unteren und zu 25% im oberen Harntrakt lokalisiert, 22% der Patient:innen hatten Lebermetastasen.

Nach einem medianen Follow-up von 17,2 Monaten wurden die beiden primären Studienendpunkte, progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS), erreicht. Bis dahin wurden im Median 12 Zyklen (Range 1–46) EV+P und 6 Zyklen der platinhaltigen KC verabreicht. Eine Folgetherapie, dies inkludiert die Avelumab-Erhaltungstherapie, erhielten 31,7% der Patient:innen mit EV+P und 70,5% der Patient:innen mit platinhaltiger KC. Die Raten für das allgemeine Ansprechen (ORR) und die komplette Remission (CR) lagen für EV+P bei 68% und 29,1% und für die platinhaltige KC bei 44% und 12,5%. Das PFS hat sich unter EV+P signifikant von 6,3 auf 12,5 Monate verlängert (Abb. 1) und das OS war mit einer medianen Überlebenszeit von 31,5 vs. 16,1 Monate unter EV+P fast doppelt so lang wie unter platinhaltiger KC (Abb. 2). Der PFS- und OS-Vorteil für EV+P zeigte sich auch in allen Subgruppenanalysen.

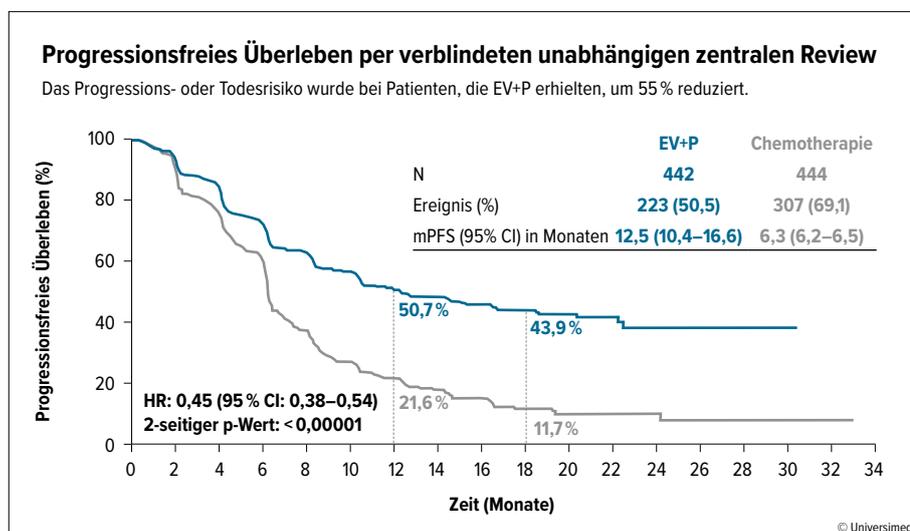


Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven zum progressionsfreien Überleben bei Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (EV+P; blau) sowie zu platinhaltiger Chemotherapie (grau; modifiziert nach Powles T et al. 2023)⁵

Die therapieassoziierten Nebenwirkungen entsprachen den bekannten Sicherheitsprofilen der einzelnen Medikamente. Nebenwirkungen von Grad \geq III traten bei 55,9% der EV+P-Patient:innen und 69,5% der Patient:innen mit platinhaltiger KC auf. Zu den häufigsten Nebenwirkungen von Grad \geq III im EV+P-Arm zählten Hautausschlag (7,7%), Hyperglykämie (5,0%) und Neutropenie (4,8%). 35% im EV+P-Arm und 18,5% der Patient:innen mit platinhaltiger KC brachen die Behandlung aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen ab.⁵

„It's a kind of magic“ – der Wirkmechanismus von Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab erklärt

Das bemerkenswert gute Ansprechen der Kombinationstherapie von EV+P lässt einen Synergismus im Wirkmechanismus der beiden Medikamente vermuten, dessen Ursache wohl in der multimodalen Wirkung von EV zu finden ist. Denn bedingt durch die Zusammensetzung aus dem Zytotoxin Monomethylauristatin E (MMAE) und einem monoklonalen Antikörper hat EV nicht nur eine zytotoxische, sondern auch eine immunmodulatorische Wirkung. Hierfür bindet der Antikörper von EV an das Oberflächenmolekül Nectin-4, welches auf Tumorzellen des Urothelkarzinoms übermäßig stark exprimiert wird. Dies wiederum führt zu einer Internalisierung des Toxins in die Tumorzelle und zu deren Apoptose. Gleichzeitig unterdrückt die Bindung an Nectin-4 aber auch deren nachfolgende Signalkaskaden, was zu einer gesteigerten Aktivität von T-Zellen und NK-Zellen und einer Unterdrückung von immun-suppressiven Signalwegen und der Behinderung der Immunevasion des Tumors führt. EV ergänzt also durch die Inhibierung von Nectin-4 die immunmodulatorische Wirkung von Pembrolizumab.⁶

„All that glitter is not gold“ – die EV-302/Keynote-A39 kritisch hinterfragt

Trotz all des Enthusiasmus für eine neue Erstlinientherapie des mUC, den EV+P sicherlich auch verdient, darf es nicht unterbleiben, die EV-302/Keynote-A39-Studie kritisch zu betrachten. So gilt es, die Ein- und Ausschlusskriterien zu beleuchten. Zwar war ein Einschluss für Patient:innen mit sekundärer Metastasierung

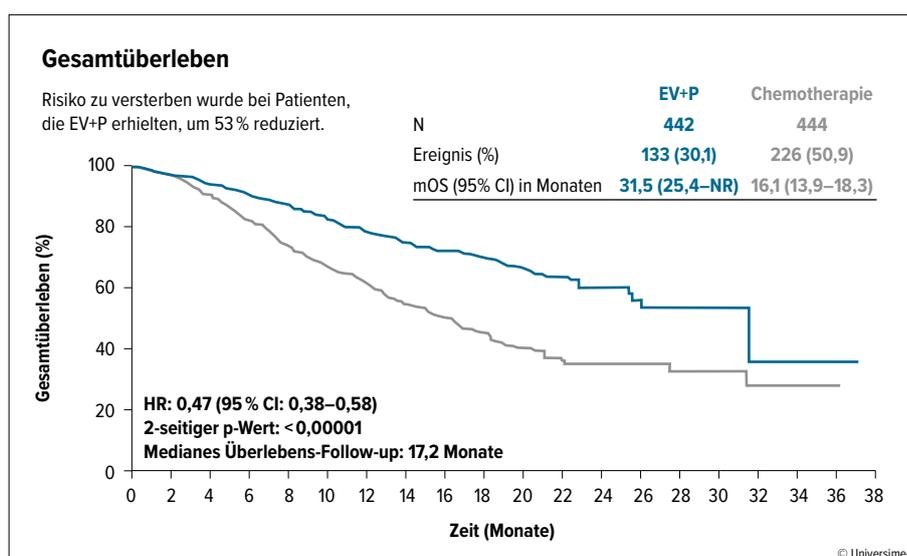


Abb. 2: Kaplan-Meier-Kurve zu Gesamtüberleben für Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab (EV+P; blau) und platinhaltige Chemotherapie (grau) (modifiziert nach Powles T et al. 2023)⁵

nach neo-/adjuvanter Chemotherapie in die Studie möglich, eine vorangegangene ICI-Therapie (auch adjuvant) stellte aber ein Ausschlusskriterium dar. Wenngleich zwischen Chemotherapie und sekundärer Metastasierung \geq 12 Monate liegen mussten, so waren es somit Patient:innen, bei denen eine komplette Eradikation der Tumorzellen trotz Chemotherapie nicht erreicht werden konnte.⁵ Der gleichzeitige Ausschluss einer adjuvanten ICI-Therapie führt in diesem Zusammenhang zu einer gewissen Dysbalance. Wie groß die Gruppe jener Patient:innen mit sekundärer Metastasierung nach perioperativer Chemotherapie war und welchen Einfluss diese auf das unterschiedliche Therapieansprechen hatte, wurde in der vorliegenden Studie nicht untersucht.

Auch muss für EV-302/Keynote-A39 diskutiert werden, ob für den Vergleichsarm zu EV+P der optimale Komparator herangezogen wurde. Oder genauer spezifiziert: Haben genügend Patient:innen im Arm der platinhaltigen KC eine Avelumab-Erhaltungstherapie erhalten? Die Rate für eine Avelumab-Erhaltungstherapie nach platinhaltigen KC lag in dieser Studie bei 30,4%.⁵ Aus vorangegangenen Studien wissen wir, dass \geq 40% der Patient:innen zumindest eine stabile Erkrankung unter einer platinhaltigen KC erreichen und somit für eine Avelumab-Erhaltungstherapie infrage kommen.^{7,8} Dies ist insbesondere von Bedeutung, da die Avelumab-Erhaltungstherapie nach platinhaltiger KC bereits zu Beginn der EV-302/Keynote-A39-

Studie den neuen Therapiestandard darstellte (Start EV-302/Keynote-A39 3/2020, FDA-Zulassung Avelumab-Erhaltungstherapie 6/2020)⁹ und unter dieser ein beeindruckend langes Gesamtüberleben erreicht werden kann. In der Studie JAVELIN Bladder 100 lag das mediane Gesamtüberleben für Patient:innen mit Avelumab-Erhaltungstherapie nach platinhaltiger KC bei 29,7 Monaten.¹⁰ Im Vergleich dazu lag das mediane Gesamtüberleben für Patient:innen mit platinhaltiger KC in der EV-302/Keynote-A39-Studie bei nur 16,1 Monaten.⁵ Natürlich können die beiden Studien nicht direkt miteinander verglichen werden, beinhaltet JAVELIN Bladder 100 nur jene Patient:innen mit einem Ansprechen auf eine platinhaltige KC. Dennoch unterstreicht dieser Vergleich den Nutzen der Avelumab-Erhaltungstherapie und den kritischen Blick auf den Vergleichsarm der EV-302/Keynote-A39-Studie.

Ein genauer Blick auf die therapieassoziierten Nebenwirkungen lohnt sich auch. Therapieassoziierte Nebenwirkungen von Grad \geq III traten bei 55,9% der Patient:innen mit EV+P und 69,5% der Patient:innen mit platinhaltiger KC auf. Allerdings führten Nebenwirkungen bei 35% der Patient:innen mit EV+P zu einer Beendigung der Therapie. Unter den Patient:innen mit platinhaltiger KC war dies nur bei 18,5% der Fall. Hier ist anzumerken, dass die platinhaltige KC nur für maximal 6 Zyklen, EV+P allerdings über einen unbestimmt langen Therapiezeitraum verabreicht wurde (s.o.). Die Anzahl an Nebenwirkungen potenziert sich damit auch

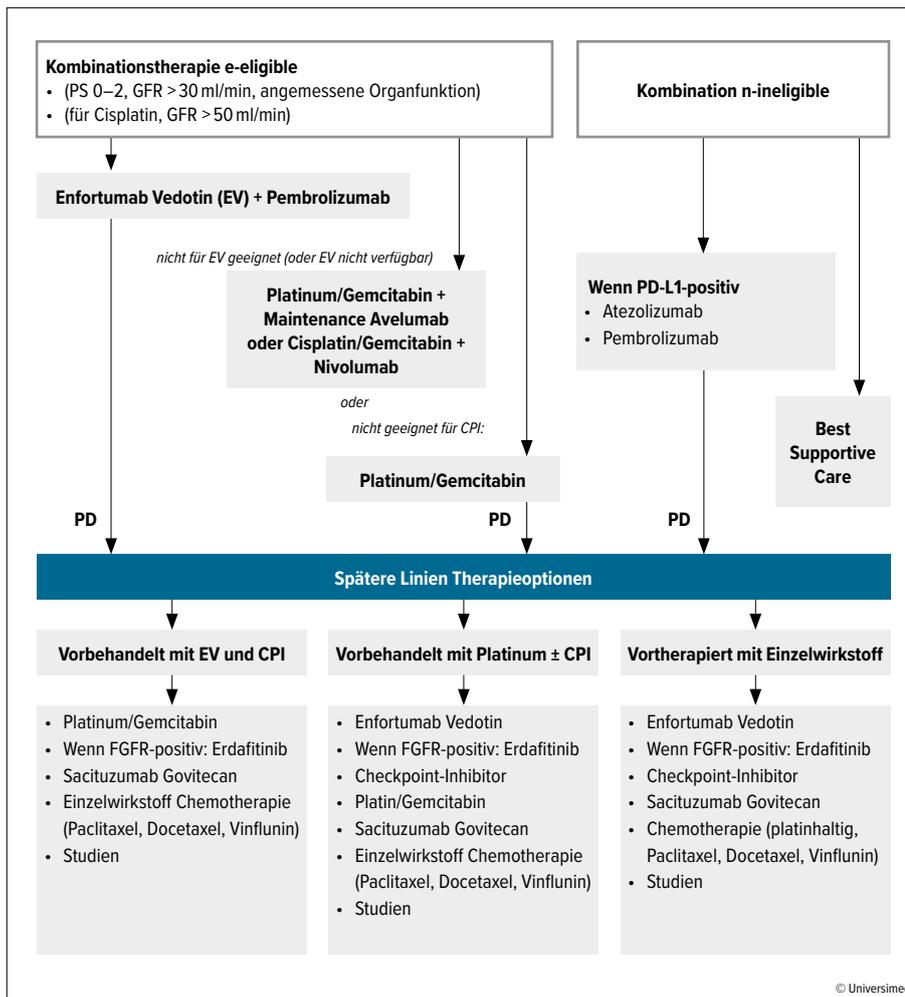


Abb. 3: Stufenschema des Therapiealgorithmus für das metastasierte/lokal fortgeschrittene inoperable Urothelkarzinom (modifiziert nach EAU-Leitlinien 2024)¹

durch die Therapiedauer. Bereinigt um den Unterschied der Therapiedauer, kam es unter EV+P zu 1,27 Nebenwirkungen von Grad \geq III pro Patientenjahr, unter platinhaltiger KC waren es hingegen 5,36. Die Art der Nebenwirkungen unterschied sich auch deutlich zwischen den beiden Therapien. So muss zukünftig in der Therapie des mUC auf ein anderes Nebenwirkungsprofil achtgegeben werden. Ein besonderes Augenmerk gilt hier der Polyneuropathie (PNP). Wengleich unter EV+P Hautausschlag die häufigste Nebenwirkung von Grad \geq III darstellte (7,7% der EV+P-Patient:innen), so war die PNP die häufigste Nebenwirkung, die zu einem Therapieende von EV führte (10,7% der EV+P-Patient:innen).⁵

„Same same, but different“ – wer ist „EV-Pembrolizumab-fit“?

Während die Glasky-Kriterien und die Einteilung in „(Cis-)Platin-fit“ und „-unfit“

den Therapiealgorithmus der letzten 30 Jahre maßgeblich geprägt haben,¹¹ so nötigt EV+P ein neues Vorgehen und neue Kriterien, um die Belastbarkeit für die Systemtherapie abzuschätzen. Die EAU-Leitlinien empfehlen hierfür ein Stufenschema (Abb. 3), gegliedert in „Kombinationstherapie-fit“ und „-unfit“ in Stufe 1, gefolgt von einer Substratifizierung anhand der Kontraindikationen der Medikamente der Kombinationstherapie in Stufe 2.¹ So entscheiden ECOG-Status (0–2), Nierenfunktion (eGFR \geq 30 ml/min) und eine „allgemeine Organ(rest)funktion“ über die Belastbarkeit für eine Kombinationstherapie – die Kriterien entstammen den Einschlusskriterien von EV-302/Keynote-A39 – und die Kontraindikationen für EV (unkontrollierter Diabetes, periphere Neuropathie Grad \geq 2, vorbestehende erhebliche Hauterkrankungen) und ICI über eine Kombination von EV+P vs. platinhaltige KC.

„Hello, goodbye“ – war es das mit der platinhaltigen Kombinationschemotherapie?

Ganz so schnell müssen wir die platinhaltige KC aus der Erstlinientherapie des mUC aber nicht verabschieden, bleibt sie dieser doch mit gewissem Vorbehalt noch erhalten. Denn von den überwältigenden Ergebnissen der EV-302/Keynote-A39-Studie überschattet, wurde mit CheckMate 901 am ESMO 2023 auch eine zweite positive Phase-III-Studie präsentiert, welche die Kombination aus Nivolumab (ICI) plus Cis-KC mit der Cis-KC in der Erstlinientherapie des mUC verglichen hat. Auch die Kombination aus Nivolumab plus Cis-KC konnte einen statistisch signifikanten Vorteil im PFS (median 7,9 Monate vs. 7,6 Monate; HR: 0,72; 95 % CI: 0,59–9,88) und OS (21,7 Monate vs. 18,9 Monate; HR: 0,78; 95 % CI: 0,63–0,96) gegenüber der Cis-KC nachweisen und wird daher als erste Alternative zu EV+P empfohlen, sollte eine Kontraindikation für EV bestehen.^{1,12} Dasselbe gilt auch für die platinhaltige KC mit Avelumab-Erhaltungstherapie, welche ebenso die erste Alternative zu EV+P darstellt.¹ Im Vergleichsarm Cis-KC der CheckMate 901 haben nur 14,5% eine ICI-Erhaltungstherapie (Avelumab oder Pembrolizumab) erhalten; ein valider Vergleich zwischen den Cis-KC-ICI-Therapien fehlt daher.¹² Zu guter Letzt ist die platinhaltige KC-„Monotherapie“ die Empfehlung zweiter Wahl, sollte (auch) eine Kontraindikation für ICI bestehen.¹

Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab – wie geht es jetzt weiter?

Mit jeder beantworteten Frage kommen neue Fragen auf. So ist es auch mit der Therapiesequenzierung. Mit der Einführung von EV+P als neue Erstlinientherapie bleibt die Frage nach der optimalen Therapie in den nachfolgenden Linien vorerst unbeantwortet. Valide Daten bezüglich Therapieansprechen und Verträglichkeit fehlen. Zudem verkomplizieren etwaige vorangegangene perioperative Systemtherapien (neoadjuvant/adjuvant) die Wahl der optimalen Therapiesequenz. In Anbetracht der fehlenden Datenlage empfehlen die EAU-Leitlinien unter anderem die platinhaltige KC als Zweitlinientherapie nach EV+P.¹ Offen bleibt, wie viele der Patient:innen aber dann noch für diese belastbar sind.

Denn in EV-302/Keynote-A39 haben knapp 11 % der Patient:innen die Therapie mit EV+P aufgrund von PNP abgebrochen;⁵ eine schwerwiegende PNP ist eine Kontraindikation für Cisplatin.¹¹ Patient:innen mit neoadjuvanter Chemotherapie und sekundärer Metastasierung ≥ 12 Monate nach Beendigung der Therapie waren in der EV-302/Keynote-A39-Studie eingeschlossen.⁵ Daher empfehlen die EAU-Leitlinien für diese dieselbe Therapiestrategie wie für therapienaive Patient:innen.¹ Anzumerken ist, dass eine vorangegangene ICI-Therapie ein Ausschlusskriterium für die Studie war.⁵ Ob für Patient:innen mit sekundärer Metastasierung nach adjuvanter ICI-Therapie mit Nivolumab ein selbiges Vorgehen wie für Patient:innen mit perioperativer Chemotherapie zielführend ist, bleibt von den Studiendaten derzeit unbeantwortet.¹³ Inwiefern die chirurgische Therapie zukünftig auch ein Bestandteil der Therapie des mUC sein könnte, bleibt abzuwarten. Die hohe Rate an Patient:innen mit radiologisch komplettem Ansprechen auf EV+P von 29,1 % lässt die Frage offen,⁵ wie mit Patient:innen mit kompletter Rückbildung der Metastasen umgegangen werden soll. Ob die sekundäre chirurgische Entfernung des Primärtumors einen Benefit wie auch beim Nierenzellkarzinom¹⁴ erzielen kann, bleibt abzuwarten.¹⁵ Mit der Einführung einer neuen Therapie stellt sich auch immer die Frage nach deren Kosten, Kosten/Nutzen und Finanzierung, insbesondere in Anbetracht der bereits bestehenden hohen Therapiekosten; das Urothelkarzinom ist bereits jetzt eine der teuersten Krebserkrankungen.⁹ So sind die geschätzten Therapiekosten pro Jahr für EV+P ca. 3x so hoch wie für die platinhaltige KC mit und ca. 5x so hoch wie für die platinhaltige KC ohne Avelumab-Erhaltungstherapie.¹⁶ Die höheren Kosten und die (fast) unbegrenzte Therapiedauer werden somit zu einem weiteren raschen Anstieg der Therapiekosten beitragen.

„What's next?“ – die Therapielandschaft im Wandel

Die ADCs sind in der Urothelkarzinomtherapie auf dem Vormarsch und so werden derzeit zahlreiche ADCs im lokalisierten/nichtmuskelinvasiven, perioperativen und metastasierten Setting getestet; dies auch mit vielversprechenden Ergebnissen.¹⁷ Die rezent veröffentlichten negati-

ven Ergebnisse von TROPiCS-04, einer prospektiven Phase-III-Studie, welche das ADC Sacituzumab Govitecan-Hziy (SG) mit der Monochemotherapie in der Therapie des mUC nach platinhaltiger KC und ICI verglichen hat, unterstreichen aber die Notwendigkeit einer intensiven Testung jedes Medikaments in Bezug auf Indikation und Therapiesetting. Denn SG erhielt bereits aufgrund guter Phase-II-Daten eine beschleunigte FDA-Zulassung, die es nun zu hinterfragen gilt.¹⁸

Da es sich bei ADCs um zielgerichtete Medikamente handelt, die auf spezifische Oberflächenmoleküle der Tumorzelle gerichtet sind, muss begleitend zur Entwicklung neuer Medikamente an prädiktiven Biomarkern geforscht werden. Auch das Nectin-4-spezifische ADC EV wurde unabhängig von der Nectin-4-Expression der Tumorzellen zugelassen. Neuere Studienergebnisse zeigen aber, dass die Nectin-4-Expression auf Tumorzellen des mUC wohl überschätzt wird und mit Voranschreiten der Erkrankung abnimmt.¹⁹ Unterstrichen wird diese Erkenntnis von einer rezenten Studie, welche der Nectin-4-Expression von Metastasen einen höheren prädiktiven Wert als der des Primärtumors nachsagt.²⁰ In Anbetracht der zunehmenden Anzahl an neuen Medikamenten in der Therapie des UC und ihren Einsatz in den unterschiedlichen Therapiestadien wird zukünftig die Therapiesequenzierung nur mithilfe von Biomarkern erfolgreich sein können. ■

Autor:innen:

Dr. Maximilian Pallauf

Dr. Kathrin Olesch

Universitätsklinik für Urologie und Andrologie

Uniklinikum Salzburg

E-Mail: m.pallauf@salk.at

■0615

Literatur:

1 EAU Guidelines on Muscle-invasive and metastatic Bladder Cancer 2024. <https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2024.pdf> **2** Powles T et al.: Pembrolizumab alone or combined with chemotherapy versus chemotherapy for advanced urothelial carcinoma (KEYNOTE-361): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22(7): 931-45 **3** Galsky MD et al.: Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020; 395(10236): 1547-57 **4** Grivas P et al.: Patient-reported outcomes from JAVELIN Bladder 100: avelumab first-line maintenance plus best supportive

care versus best supportive care alone for advanced urothelial carcinoma. *Eur Urol* 2023; 83(4): 320-8 **5** Powles T et al.: EV-302/KEYNOTE-A39: Open-label, randomized phase III study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab vs chemotherapy in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *Ann Oncol* 2023; 34(Suppl 2): S1254-S1335. 10.1016/S0923-7534(23)04149-2 presented at ESMO Congress 2023, Abstr: LBA6 **6** Santoni M et al.: Pembrolizumab plus enfortumab vedotin in urothelial cancer. *Nat Rev Urol* 2024; 21(7): 387-8 **7** von der Maase H et al.: Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol* 2000; 18(17): 3068-77 **8** De Santis M et al.: Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer „unfit“ for cisplatin-based chemotherapy: phase II-results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2009; 27(33): 5634-9 **9** Benjamin DJ et al.: The overall survival benefit in EV-302: Is enfortumab vedotin plus pembrolizumab the new frontline standard of care for metastatic urothelial carcinoma? *Eur Urol Oncol* 2024; 7(3): 313-5 **10** Sridhar SS et al.: Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma (UC): long-term follow-up from the JAVELIN Bladder 100 trial in subgroups defined by 1L chemotherapy regimen and analysis of overall survival (OS) from start of 1L chemotherapy. *JCO* 2023; 41: 508-508 **11** Galsky M et al.: Defining “cisplatin ineligible” patients with metastatic bladder cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29(7_suppl): 238-238 **12** Van der Heijden MS et al.: CheckMate 901 Trial Investigators: Nivolumab plus gemcitabine-cisplatin in advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2023; 389(19): 1778-89 **13** Bajorin DF et al.: Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384(22): 2102-14, Erratum in: *N Engl J Med* 2021; 385(9): 864 **14** De Bruijn R et al.: Deferred cytoreductive nephrectomy following presurgical vascular endothelial growth factor receptor-targeted therapy in patients with primary metastatic clear cell renal cell carcinoma: a pooled analysis of prospective trial data. *Eur Urol Oncol* 2020; 3(2): 168-73 **15** Abufaraj M et al.: The role of surgery in metastatic bladder cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2018; 73(4): 543-57 **16** Chiemeka I et al.: Healthcare costs associated with first-line (1L) treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC) in the United States (US). *JCO Oncol Pract* 2023; 19: 11-11 **17** Domb C et al.: Systematic review of recent advancements in antibody-drug and bicycle toxin conjugates for the treatment of urothelial cancer. *Ther Adv Urol* 2024; 16: 17562872241249073 **18** <https://www.urologytimes.com/view/sacituzumab-govitecan-falls-short-in-phase-3-trial-for-metastatic-urothelial-carcinoma> **19** Klümper N, Eckstein M: Biomarkers of response to anti-NECTIN4 antibody-drug conjugate enfortumab vedotin in urothelial cancer. *Eur Urol Focus* 2024; 10(2): 224-6 **20** Büettner T: Membranous NECTIN-4 expression in metastasis versus matched primary tumor more accurately predicts enfortumab vedotin response. *EAU Congress 2023*. <https://www.urotoday.com/conference-highlights/eau-2024/eau-2024-bladder-cancer/151134-eau-2024-membranous-nectin-4-expression-in-metastasis-versus-matched-primary-tumor-more-accurately-predicts-enfortumab-vedotin-response.html>



Nicht muskelinvasiver Blasentumor (HR-NMIBC) mit hohem Risiko

Cretostimogen Grenadenorepvec plus Pembrolizumab bei BCG-unresponsivem HR-NMIBC mit CIS

Die Therapie der Wahl bei nicht muskelinvasivem Blasentumor mit hohem Risiko ist eine intravesikale Therapie mit Bacillus Calmette-Guérin (BCG).¹ Trotz optimaler Behandlung kommt es oft zu einem Krankheitsrückfall und Fortschreiten zu muskelinvasivem Blasenkrebs.² Empfohlen ist daher eine radikale Zystektomie (RC).¹ Ein Großteil der Patienten ist dafür jedoch nicht gesund genug oder lehnt diese ab. Somit besteht ein hoher Bedarf an konservativen Therapiemöglichkeiten für diese Patientengruppe. Eine Therapie mit Cretostimogen Grenadenorepvec plus Pembrolizumab zeigt sich in diesem Setting erfolgreich.

Die intravesikale Instillation von Bacillus Calmette-Guérin (BCG) ist als adjuvante Standardtherapie bei Patienten mit nicht muskelinvasivem Blasenkarzinom und hohem Risiko für Rezidiv oder Progression etabliert. Sie senkt in dieser Indikation bei korrekter Applikation sowohl Rezidiv- als auch Progressionsraten, jedoch kommt es bei bis zu 40 % der Patienten zu einem Therapieversagen, z. B. durch Wiederauftreten eines „high risk“ Befundes (Carcinoma in situ [CIS] oder „high grade“ Ta- oder T1-Blasentumoren) unter oder nach Therapie.⁷ Für Patienten mit NMIBC, welches nicht auf die BCG-Therapie anspricht, ist die radikale Zystektomie die nächste Standardtherapie. Allerdings sind viele Patienten nicht bereit oder körperlich nicht fit genug für diese Operation, und ein nicht geringer Anteil der Patienten würde dadurch auch eine Übertherapie erhalten.⁸ Daher besteht im Setting der BCG-Versager ein hoher Bedarf an blasenerhaltenden Alternativen, und mehrere Studien mit experimentellen Therapien haben sich in den letzten Jahren dieser Patientengruppe gewidmet.⁹⁻¹¹

Therapieansätze bei BCG-unresponsivem NMIBC mit CIS

Da sich das Studiendesign durch das Fehlen von effektiven Kontrollarmen schwierig gestaltet, werden z. B. von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) auch Single-Arm-Studien für Patienten nach BCG-Versagen mit kompletter Ansprechrate (CRR) (für Patienten mit CIS), Rezidiv-freier Rate (RFR) (für Patienten mit papillären Tumoren) und Dauer des Ansprechens (für Patienten mit CIS und mit papillären Tumoren) als primäre Endpunkte akzeptiert.¹² Als Therapiealternativen wurden sowohl zytotoxische als auch immunogene Stoffe getestet, darunter (Abb. 1 und Tab. 1) z. B. intravesikales Gemcitabin, Mitomycin oder Docetaxel, Thermochemotherapie mit Mitomycin (Synergo®), elektromotorische Medikamentenverabreichung (EMDA) mit Mitomycin, intravesikale Kombinationen von Zytostatika oder BCG mit Interferon alpha, eine photodynamische Therapie, Nanopartikelgebundenes oder mit Hyaluronsäure konjugiertes Paclitaxel, onkolytische Adenoviren wie z. B. Nadofaragen Firadenovec

KEYPOINTS

- Cretostimogen Grenadenorepvec (CG0070) ist ein onkolytisches Adenovirus, das den FDA-Status Fast Track und Breakthrough Therapy Designation für BCG-unempfindlichen, „high risk“ nicht muskelinvasiven Blasenkrebs mit Carcinoma in situ (HR-NMIBC mit CIS) erhalten hat, jedoch noch nicht durch die EMA zugelassen ist.
- In Phase-II-Studien mit CG0070-Monotherapie zeigten Patienten mit CIS ± Ta/T1 Ansprechraten von 58% nach 6 Monaten und 28% nach 12 Monaten.⁴
- Die Kombinationstherapie von Cretostimogen Grenadenorepvec mit dem Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab ergab außergewöhnlich hohe Ansprechraten, mit einer CRR von 57,1% nach 12 Monaten und 51,4% nach 24 Monaten.⁵
- Cretostimogen Grenadenorepvec hat in Kombination mit Pembrolizumab großes Potenzial als vielversprechende neue blasenerhaltende Therapie für Patienten nach BCG-Versagen.⁶

(Instiladrin) oder Cretostimogen Grenadenorepvec (CG0070), und die intravenöse Verabreichung des Checkpoint-Inhibitors Pembrolizumab.^{6,13,14}

Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2020 von Li et al., welche CRR und RFR von diesen blasenerhaltenden Therapien

Das günstigste Sildenafil

50 mg zu 12 Stück und

100 mg zu 12 Stück!

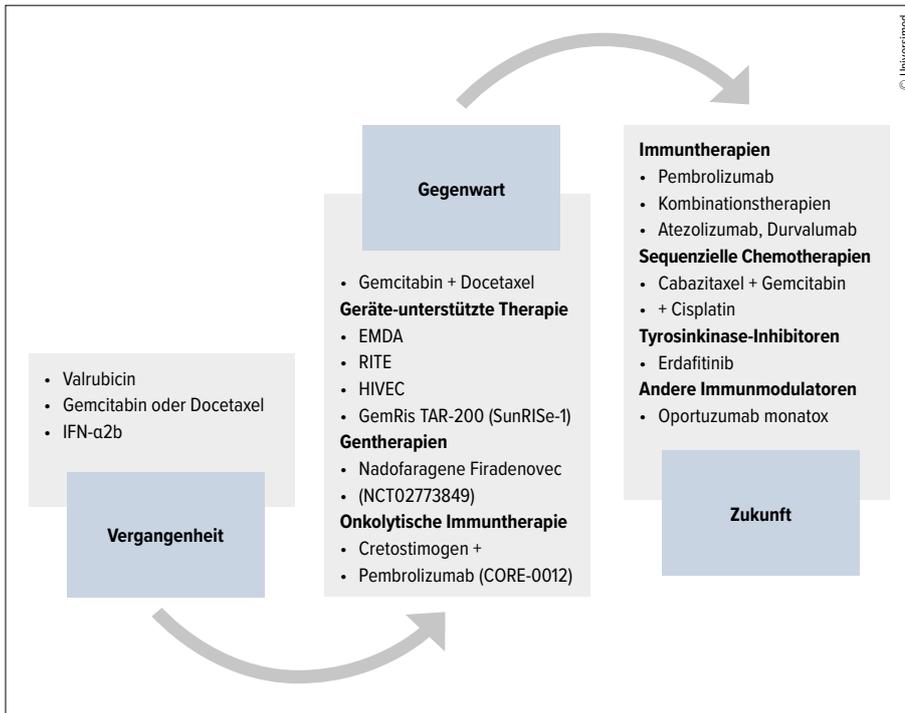


Abb. 1: Therapieansätze bei BCG-unresponsivem NMIBC mit CIS

zusammenfasst, zeigt mediane CRR-Raten in der Behandlung von CIS enthaltenden Tumoren von 26% nach 6 Monaten, 17% nach 12 Monaten und 8% nach 24 Monaten nach Behandlung.

In den Studien, welche nur papilläre Tumoren einschlossen, fanden sich in der Regel höhere mediane RFR als bei CIS enthaltenden Tumoren – 67% nach 6 Monaten, 44% nach 12 Monaten und 10% nach 24 Monaten.⁹ Das mediane progressionsfreie Überleben war mit 91% hoch.

Gesamt gesehen, erreichten die untersuchten blasenerhaltenden Optionen bis dahin nur eine moderate Effizienz in BCG-Versagern, und von der FDA wurden von diesen neuen Therapieoptionen in den letzten Jahren nur systemische Pembrolizumab-Gabe und das intravesikal zu verabreichende onkolytische Adenovirus Nadofaragen Firadenovec (Instiladrin) zugelassen.¹⁵

Der PD-1-Inhibitor Pembrolizumab zeigte in der KEYNOTE-057-Studie in 101 BCG-Versagern mit CIS \pm Ta/T1 eine CRR von 41% nach 3 Monaten, bei 46% dieser Patienten hielt die CRR für zumindest 12 Monate an (Tab. 1).¹² In der Gruppe der Patienten mit papillären Tumoren ohne CIS zeigte sich eine RFR von 43,5% nach 12 Monaten. Im Vergleich fand sich in einer Phase-3-Studie mit Nadofaragen Firadenovec in 151 Patienten mit CIS \pm Ta/T1 eine

etwas höhere CRR von 53,4% nach 3 Monaten, 45,5% sprachen nach 12 Monaten weiterhin an.¹⁶ Insgesamt lag die Rate des „high grade“ RFS bei 30%.

Eine heuer durch die FDA zugelassene blasenerhaltende Alternative für Patienten nach BCG-Versagen mit CIS \pm Ta/T1 ist der Interleukin-15-Superagonist Nogapendekin Alfa Inbakicept (Anktiva), welcher als Booster für das Immunsystem in Kombination mit BCG wirkt.^{17,18} Die CRR in der für die Studie ausschlaggebenden QUILT-3.032-Studie in 161 Patienten betrug 56% nach 6 und 45% nach 12 Monaten, Grad-3-Nebenwirkungen traten in 20% der Patienten auf.¹⁷

Andere neue Entwicklungen umfassen z.B. die Verabreichung von TAR-200, einem Arzneimittelverabreichungssystem, das die kontrollierte Freisetzung von Gemcitabin in die Blase ermöglicht, mit und ohne Kombination mit dem PD-1-Inhibitor Cetrelimab. Die TAR-200-Monotherapie zeigte hier in der Patientenkohorte mit CIS \pm Ta/T1 eine Gesamt-CRR von 77%, Daten zu 6- und 12-Monats-CRR fehlen jedoch noch.¹⁹

Cretostimogen Grenadenorepvec als neue Therapieoption

Zu Beginn dieses Jahres erhielt außerdem das onkolytische Adenovirus Cretos-



Studie	BOND-003	CORE-001	QUILT 3.032	NCT02773849	KEYNOTE-057	SunRISe-1	Multicenter retrospektiv
Intervention	Cretostimogen	Cretostimogen + Pembrolizumab	N-803 + BCG	Nadofaragen	Pembrolizumab	TAR-200	Gemcitabin + Docetaxel
Mechanismus	onkolytische Immuntherapie	onkolytische Immuntherapie + Checkpoint-Inhibitor	IL-15-Superagonist + BCG	Gentherapie, die IFN sekretiert	Checkpoint-Inhibitor	lokale Verabreichung von Gemcitabin über ein intravesikales Gerät	Chemotherapie
Verbreitungsweg	intravesikal	intravesikal + intravenös	intravesikal	intravesikal	intravenös	transurethraler Eingriff	intravesikal
Stadium	Phase 3 Anmeldung abgeschlossen	Phase 2 laufend	PDUFA April 2024	zugelassen, Früherfahrungsprogramm	zugelassen	Phase 2 laufend	retrospektiv
Stichprobengröße	n = 116	n = 35	n = 82	n = 98	n = 96	n = 80	n = 276
CR zu jeder Zeit	76 % (50/66)	85 % (29/34)	71 % (58/82)	51 % (50/98)	41 % (39/96)	76 % (23/30)	60 % (Cave: RFS)
CR 6 Monate	64 % (42/66)	82 % (27/33)	56 % (46/82)	41 % (42/103)	36 % (35/96)	nicht verfügbar	nicht verfügbar
CR 12 Monate	nicht verfügbar	68 % (17/25)	45 % (37/82)	24 % (25/103)	19 % (18/96)	nicht verfügbar	nicht verfügbar
Unerwünschte Ereignisse Grad 3+	0 % Grad-3-TRAE 0 % Grad-4-TRAE 0 % behandlungsbedingte Absetzung	Creto-bezogen: 0 % Grad-3-TRAE 1 behandlungsbedingte Absetzung von Pembrolizumab	20 % Grad-3-TRAE 1 % Grad-4/5-TRAE, Absetzung nicht offengelegt	4 % Grad-3+-TRAE 3 % behandlungsbedingte Absetzung	11 % Grad-3-TRAE 2 % Grad-4-TRAE 11 % behandlungsbedingte Absetzung	7,4 % Grad-3+-TRAE 3,7 % behandlungsbedingte Absetzung	nicht verfügbar
Abkürzungen: CR = komplettes Ansprechen, RFS = Rezidiv-freies Überleben, TRAE = transitorische unerwünschte Ereignisse							
Referenzen: Merck, KEYTRUDA (Pembrolizumab), Rahway, NJ, USA: Merck & Co., Inc; 2023; Balar AJ et al.: Lancet Oncol 2021; 22: 919-39; FerGene (Boerijan et al.: Lancet Oncol 2021; 22[1]: 107-17. Epub 2020 Nov 27). ImmunityBio (Chamie et al.: NEJM Evid 2022), Steinberg RL et al.: J Urol 2020; 203(5): 902-9							

Tab. 1: Übersicht über Studien zum BCG-unresponsiven NMIBC mit CIS. Die Daten beruhen nicht auf direkten oder vergleichenden Studien. Es gibt Unterschiede im Studiendesign und bei den Probandenmerkmalen. Beim Vergleich von Daten aus verschiedenen Studien ist Vorsicht geboten. (Modifiziert nach Tyson M, präsentiert am SUO Annual Meeting 2023)

timogen Grenadenorepvec die FDA-Zulassung (Fast-Track- und Breakthrough-Therapy-Designation-Status), nachdem vielversprechende Ergebnisse aus Phase-II-Studien und besonders in Kombination mit dem Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab vorlagen. Prinzipiell führen onkolytische Virustherapien durch Befall der Krebszelle mit dem Virus zu einer Zelllyse mit Freisetzung von Neoantigenen, welche die Aktivierung des Immunsystems stimulieren, und sie können daher vor allem in Kombination mit Immuntherapie potenziell synergistisch wirken.²⁰ Cretostimogen Grenadenorepvec (CG0070) ist ein onkolytischer Adenovirus, der sich selektiv in Blasenkrebszellen mit defektem Retinoblastoma(Rb)-Signalweg repliziert. Das Adenovirus führt zusätzlich zur Expression von

Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem Faktor (GM-CSF), einem Zytokin, das eine Immunaktivierung auslöst.³ CG0070 wirkt also sowohl durch direkte Tumorzelllyse in Rb-defizienten Blasentumorzellen als auch durch immunmediierter Zelllyse durch GM-CSF-Produktion.

In einer initialen Phase-1/2-Studie mit 35 Patienten zeigte sich ein adäquates Sicherheitsprofil, wobei Patienten mit Rb-Defekten höhere Ansprechraten als jene ohne hatten (58 % vs. 20 %).²¹ Die CG0070-Monotherapie wurde anschließend in einer Phase-II-Studie (BOND-002) in 45 Patienten mit BCG-Versagen und CIS ± Ta/T1 oder „high grade“ Ta/T1 getestet, hier zeigte sich eine CRR bei nur CIS enthaltenden Tumoren von 58 % nach 6 Monaten, 50 % bei CIS ± Ta/T1 enthaltenden Tumo-

ren und 33 % bei Ta/T1-Tumoren.⁴ Nach 12 Monaten betrug die CRR 28 %. In der Phase-III-Studie BOND-003 mit 116 Patienten, welche nur Patienten mit CIS ± Ta/T1 einschloss, wurde eine CRR von 63,6 % nach 6 Monaten berichtet.²² Ähnlich zu BCG wurde CG0070 in einem Induktionszyklus mit wöchentlichen intravesikalen Gaben für 6 Wochen verabreicht, welcher bei Nichtansprechen wiederholt werden konnte. Die Maintenance-Gaben wurden im ersten Jahr alle 3 Monate wöchentlich 3-mal und im zweiten Jahr alle 6 Monate wöchentlich 3-mal verabreicht (Tab. 1).⁴

Außergewöhnlich hohe Ansprechraten wurden in einer Phase-II-Kombinationsstudie (CORE-001) von CG0070 mit dem Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab in 35 Patienten mit CIS ± Ta/T1 erreicht. Das

Testosteronmangel?

TESTOGEL®



Testosteronersatztherapie bei männlichem Hypogonadismus*

- einfache Anwendung¹
- 50 mg Testosteron/Beutel¹
- 1x täglich¹



Gelbe Box; 30 Beutel¹

Fachliteraturinformation siehe Seite 62

* wenn der Testosteronmangel klinisch und labormedizinisch bestätigt wurde!
1 Testogel® Fachinformation, Stand 09/2020. TES0003-2302

CG0070-Verabreichungsschema entsprach dem oben beschriebenen, und Pembrolizumab wurde alle 6 Wochen für insgesamt 2 Jahre verabreicht. Der Großteil der Patienten hatte ausschließlich CIS in der Harnblase (77,1%).⁵ Die CRR betrug 57,1% nach 12 Monaten und nach 24 Monaten 51,4%. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde nicht erreicht, betrug jedoch über 21 Monate. Kein Patient zeigte eine Progression zu muskelinvasivem oder metastasiertem Blasenkrebs.⁵ In 20% wurde eine radikale Zystektomie durchgeführt, hier zeigten sich pT0 (1 Patient), pTa LG (1 Patient), pTa „high grade“ (2 Patienten) und pTis (3 Patienten).⁸

Nebenwirkungen, welche CG0070 zugeschrieben wurden, umfassten typische Blasensymptome wie Blasenkrämpfe, Dysurie, Pollakisurie, Drang, Hämaturie und Nykturie, wovon keine mehr als Grad 2 erreichte.⁴ Nebenwirkungen durch Pembrolizumab entsprachen dem typischen Checkpoint-Inhibitor-Nebenwirkungsprofil mit z. B. Hypothyreose, Durchfall oder Arthralgien.¹² 5 Patienten (14,3%) entwickelten Pembrolizumab-zugeschriebene Grad-3-Nebenwirkungen. Kein Patient beendete die Studie aufgrund von Studienmedikation-induzierter Toxizität.

Obwohl derzeit in Europa noch keine Zulassung durch die EMA besteht, ist aufgrund der Ergebnisse und des vorteilhaften Risikoprofils in dieser Studie die Kombinationstherapie aus CG0070 und Pembrolizumab eine der vielversprechendsten neuen blasenerhaltenden Optionen für Patienten mit CIS enthaltenden Tumoren nach BCG-Versagen.⁶

Autorinnen:

Dr. **Katharina Oberneder**
Mag. Dr. **Melanie R. Hassler-Di Fratta**
Universitätsklinik für Urologie
Medizinische Universität Wien

E-Mail: katharina.oberneder@meduniwien.ac.at

■0615

Literatur:

1 Babjuk M et al.: European Association of Urology guidelines on non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1, and carcinoma in situ). *Eur Urol* 2022; 81(1): 75-94 **2** Tokuyama N et al.: Prediction of non-muscle invasive bladder cancer recurrence using machine learning of quantitative nuclear features. *Mod Pathol* 2022; 35(4): 533-8 **3** Ramesh N et al.: CG0070, a conditionally replicating granulocyte macrophage colony-stimulating factor-armed oncolytic adenovirus for the treatment of bladder cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12(1): 305-13 **4** Packiam VT et al.: An open label, single-arm, phase II multicenter study of the safety and effi-

cacy of CG0070 oncolytic vector regimen in patients with BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: interim results. *Urol Oncol* 2018; 36(10): 440-7 **5** Li R et al.: Oncolytic adenoviral therapy plus pembrolizumab in BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer: the phase 2 CORE-001 trial. *Nat Med* 2024; 1-8 **6** Grabe-Heyne K et al.: Intermediate and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer: an overview of epidemiology, burden, and unmet needs. *Front Oncol* 2023; 13: 1170124 **7** Kates M et al.: Adaptive immune resistance to intravesical BCG in non-muscle invasive bladder cancer: implications for prospective BCG-unresponsive trials. *Clin Cancer Res* 2020; 26(4): 882-91 **8** Catto JWF et al.: Radical cystectomy against intravesical BCG for high-risk high-grade non-muscle invasive bladder cancer: results from the randomized controlled BRAVO-feasibility study. *J Clin Oncol* 2021; 39(3): 202-14 **9** Li R et al.: Systematic review of the therapeutic efficacy of bladder-preserving treatments for non-muscle-invasive bladder cancer following intravesical Bacillus Calmette-Guérin. *Eur Urol* 2020; 78(3): 387-99 **10** Steinberg RL et al.: Intravesical and alternative bladder-preservation therapies in the management of non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to bacillus Calmette-Guérin. *Urol Oncol* 2016; 34(6): 279-89 **11** Hurle R et al.: Intravesical gemcitabine as bladder-preserving treatment for BCG unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer. Results from a single-arm, open-label study. *BJUI Compass* 2020; 1(4): 126-32 **12** Balar AV et al.: Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2021; 22(7): 919-30 **13** Melgarejo-Segura MT et al.: A systematic review of the efficacy of intravesical electromotive drug administration therapy for non-muscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2023; 41(4): 166-76 **14** Heer R et al.: Photodynamic versus white-light-guided resection of first-diagnosis non-muscle-invasive bladder cancer: PHOTO RCT. *Health Technol Assess* 2022; 26(40): 1-144 **15** Lee A: Nadofaragene firadenovec: first approval. *Drugs* 2023; 83(4): 353-7 **16** Dinney CPN, Narayan VM: Efficacy of intravesical nadofaragene firadenovec for patients with Bacillus Calmette-Guérin-unresponsive nonmuscle-invasive bladder cancer: 5-year follow-up from a phase 3 trial. *J Urol* 2024; 212: 74-86 **17** Chamie K et al.: IL-15 superagonist NAI in BCG-unresponsive non-muscle-invasive bladder cancer. *NEJM Evid* 2023; 2(1): EVID0a2200167 **18** Keam SJ: Nogapendekin alfa inbakcept: first approval. *Drugs* 2024; 84(7): 867-74 **19** van Valenberg FJP et al.: The safety, tolerability, and preliminary efficacy of a gemcitabine-releasing intravesical system (TAR-200) in American Urological Association-defined intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer patients: a phase 1b study. *Eur Urol Open Sci* 2024; 62: 8-15 **20** Mondal M et al.: Recent advances of oncolytic virus in cancer therapy. *Hum Vaccin Immunother* 2020; 16(10): 2389-402 **21** Friedlander TW et al.: Updated results of a phase I/II trial of intravesical CG0070 in patients with superficial bladder cancer after BCG failure. *J Clin Oncol* 2012; 30(5): 271 **22** Tyson M et al.: First results from BOND-003: phase 3 study of cretostimogene gnenadenorepvec monotherapy for patients with BCG unresponsive high-risk NMIBC with CIS+/-papillary (Ta/T1) tumors. Preprint at (2022)



Harnableitungstrends: Ist die kontinentale Harnableitung ein Auslaufmodell?

Aktuelle Daten deuten auf einen bemerkenswerten Rückgang der Verwendung von kontinenten Harnableitungen („continent urinary diversions“, CUD) nach bestimmten Blaseneingriffen hin, obwohl die kontinente Neoblase ursprünglich als Goldstandard galt.¹

Im Folgenden präsentieren wir aktuelle Daten im Rahmen eines narrativen Literaturreviews und diskutieren die zur Verfügung stehenden Daten.

Harnableitungstrends

Kontinente und inkontinente Harnableitungen („incontinent urinary diversions“, IUD) sind etablierte Methoden zur Wiederherstellung des Harnflusses nach exstirpativen Eingriffen bei benignen oder malignen Erkrankungen der Harnblase. Die Wahl zwischen CUD und IUD ist komplex und multifaktoriell, wobei die persönliche Präferenz der Patient:innen sowie eine ausführliche Aufklärung über mögliche Optionen eine entscheidende Rolle spielen.²

USA

Aus den Vereinigten Staaten liegen mehrere Studien zur Verwendung von CUD vor. Lowrance et al. (2009) berichteten von einem Rückgang der CUD-Nutzung an einem tertiären Versorgungszentrum von 47% im Jahr 2000 auf 21% im Jahr 2004.³ Kim et al. (2013) stellten einen Anstieg der CUD von 6,6% in den Jahren 2001–2002 auf 9,4% in den Jahren 2007–2008 im Nationwide Inpatient Sample (NIS) fest.⁴ Bachour et al. (2018) beobachteten im National Surgical Quality Improvement Program (NS-QIP), dass die Wahrscheinlichkeit, eine IUD zu erhalten, jährlich um 16% zunahm.⁵ Farber et al. (2018) berichten über eine Zunahme von CUD von 2001 bis 2008, gefolgt von einem Rückgang von 2008 bis 2012, insgesamt liegt die CUD-Rate im NIS von 2001–2012 bei 9,2%.⁶

Italien

In Italien analysierten Fedeli et al. (2011) regionale Krankenhausdaten aus den Regionen Piemont und Venetien und stellten

fest, dass die Nutzung von CUD von 36% in den Jahren 2000–2002 auf 33% in den Jahren 2006–2008 zurückging.⁷

Australien

Eine australische Studie von Best et al. (2019) zeigte über einen Zeitraum von 20 Jahren (1998–2017) eine konstante CUD-Rate von 12%.⁸ Die Studie fand keine signifikanten Veränderungen in der Prävalenz von CUD über die Jahre hinweg.

Deutschland

Zuletzt zeigen aktuelle Daten des Statistischen Bundesamtes (Destatis) aus Deutschland, dass die Nutzung von CUD von 37% im Jahr 2005 auf 20% im Jahr 2021 signifikant zurückging (Abb. 1).² Diese Daten sind besonders repräsentativ, da die Destatis-Datenbank jeden abgerechneten Krankenhausfall aus Deutschland beinhaltet. Somit umfasste diese Analyse 157970 Harnableitungen zwischen 2005 und 2021 und zeigte eine Abnahme der CUD-Rate, insbesondere bei älteren und männlichen Patienten (Abb. 1).

Diskussion

Insgesamt zeigt sich ein Rückgang der Verwendung von CUD nicht nur im deutschsprachigen Raum, sondern auch in den USA und anderen westlichen Ländern. Dies wirft die Frage nach möglichen Ursachen für diesen Rückgang auf. Bereits diskutierte Gründe umfassen ein zu geringes Operationsvolumen der chirurgischen Zentren, um eine komplexere Form der Harnableitung durchzuführen, subjektiv unbe-

KEYPOINTS

- Insgesamt zeigt sich ein Rückgang in der Nutzung kontinenter Harnableitungen in mehreren Ländern.
- Die Überlegenheit einer bestimmten Harnableitungsform ist nach wie vor nicht evident, weshalb es weiterhin wichtig ist, Patient:innen auch kontinente Harnableitungen anzubieten.
- Eine ausführliche Aufklärung über die zu erwartenden Vor- und Nachteile ist entscheidend, um eine gemeinsame Entscheidung von Chirurg:in und Patient:in im Sinne einer optimalen Versorgung zu ermöglichen.

friedigende funktionelle Ergebnisse der CUD sowie die technischen Herausforderungen mit flachen Lernkurven für die robotergestützte (intrakorporale) CUD-Implementierung.⁹ Weitere Faktoren, wie Patient:innenpräferenzen, Überlegungen zur Lebensqualität, der demografische Wandel mit zunehmenden Komorbiditäten der alternden Bevölkerung, Präferenzen der Chirurg:innen und wirtschaftliche Erwägungen könnten ebenfalls zu diesem Rückgang beitragen.

Interessanterweise fehlt die Evidenz, die eine Überlegenheit von IUD gegenüber CUD belegt. Die verfügbaren Daten, die die langfristigen Lebensqualitätsauswirkungen der verschiedenen Harnableitungen vergleichen, zeigen entweder keine signifikanten Unterschiede oder widersprüchliche Ergebnisse.^{10,11} Daher ist es essenziell, unvoreingenommene Gespräche mit Patient:innen und deren Angehörigen zu führen, in denen die Risiken, Vorteile und Beweggründe für jeden Harnableitungstyp erörtert werden, sowie CUD zumindest anzubieten, sofern es die Grunderkrankung zulässt.

Historisch gesehen wurden CUD oftmals eine höhere postoperative Morbidität zugeschrieben. Allerdings erschwert das Fehlen standardisierter Morbiditätsberichte definitive Schlussfolgerungen. Daten, die hohen Berichtsstandards entsprechen, deuten darauf hin, dass das Morbiditätsspektrum und die Morbiditätsintensität bei CUD und IUD vergleichbar sind.^{12,13} Älteren Patient:innen, die möglicherweise vermehrt Komorbiditäten aufweisen, könnten eher IUD empfohlen worden sein, was den beobachteten Abwärtstrend erklären könnte.

Der signifikant stärkere Rückgang der CUD-Raten bei männlichen Patienten in den Destatis-Daten könnte zudem einen sogenannten „Gender-Gap“ in der Versorgung von Patient:innen, die einer Harnableitung bedürfen, widerspiegeln. Obwohl Neoblase und kontinente kutane Pouches bei weiblichen Patientinnen mit suffizienten Ergebnissen durchführbar sind, sind die CUD-Raten bei Frauen kontinuierlich niedrig, sodass wenig Raum für einen Abwärtstrend verbleibt. ■

Autor:innen

Dr. Jakob Klemm^{1,2}

Univ.-Prof. Dr. Shahrokh F. Shariat²⁻⁷

Ap. Prof. Priv.-Doz. Dr. David D'Andrea²

Prof. Dr. Margit Fisch¹

Priv.-Doz. Dr. Malte W. Vetterlein¹

¹Department of Urology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

²Department of Urology, Comprehensive Cancer Center, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

³Department of Urology, University of Texas Southwestern, Dallas, Texas, USA

⁴Department of Urology, Second Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic

⁵Hourani Center for Applied Scientific Research, Al-Ahliyya Amman University, Amman, Jordan

⁶Karl Landsteiner Institute of Urology and Andrology, Vienna, Austria

⁷Research center for Evidence Medicine, Urology department Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

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

■06

Literatur:

1 Klemm J et al.: Continent diversion is losing its momentum: a nationwide trend analysis from Germany 2005-2021. *BJU Int* 2024; 133(2): 154-7 **2** Alfred Witjes J et al.: European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2023 Guidelines. *Eur Urol* 2024; 85(1): 17-31

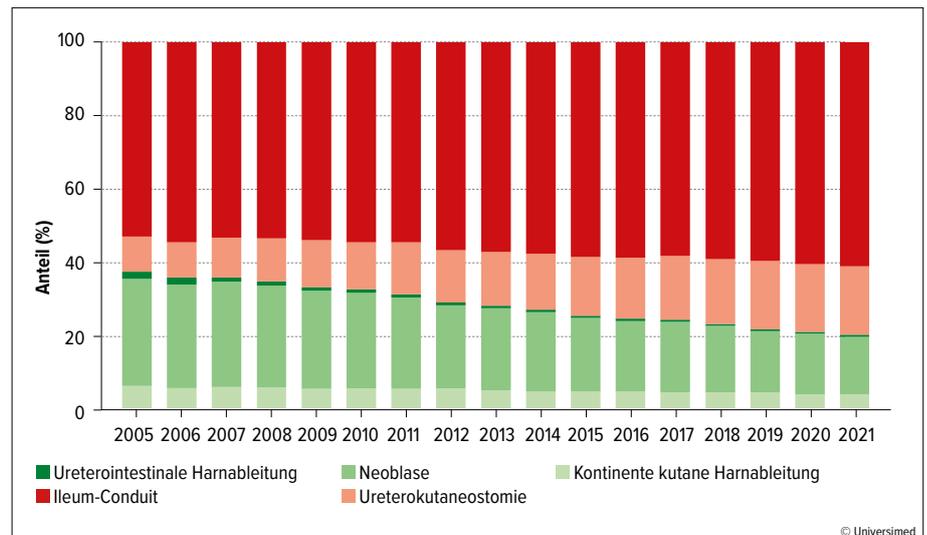


Abb. 1: Jährlicher Anteil an kontinenten (grün) und inkontinenten Harnableitungen (rot) in Deutschland von 2005 bis 2021 für Patienten ab 18 Jahren

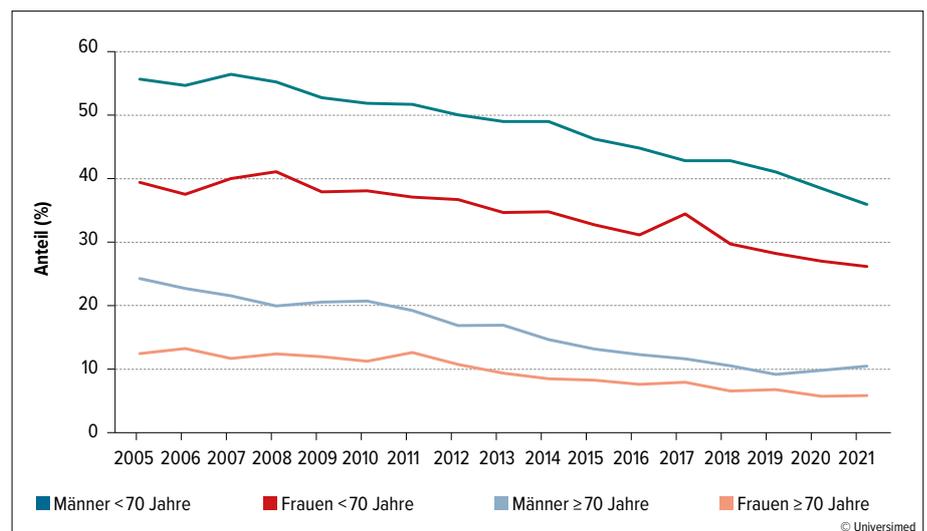


Abb. 2: Entwicklung der Anteile an kontinenten Harnableitungen, nach Geschlecht und Altersgruppe. Modifiziert nach Alfred Witjes J², mit freundlicher Genehmigung, © J. Klemm et al. CC BY NC ND 4.0, <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/> alle Rechte vorbehalten

3 Lowrance WT et al.: Urinary diversion trends at a high volume, single American tertiary care center. *J Urol* 2009; 182(5): 2369-74 **4** Kim SP et al.: Population-based trends in urinary diversion among patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *BJU Int* 2013; 112(4): 478-84 **5** Bachour K et al.: Trends in urinary diversion after radical cystectomy for urothelial carcinoma. *World J Urol* 2018; 36(3): 409-16 **6** Farber NJ et al.: Disparities in the use of continent urinary diversions after radical cystectomy for bladder cancer. *Bladder Cancer* 2018; 4(1): 113-20 **7** Fedeli U et al.: Population-based analyses of radical cystectomy and urinary diversion for bladder cancer in northern Italy. *BJU Int* 2011; 108(8 Pt 2): E266-71 **8** Best O, Patel MI: National trends in urinary diversion over the past 20 years: an Australian study. *ANZ J Surg* 2019; 89(7-8): 925-9 **9** Hautmann RE: Declining use of orthotopic reconstruction worldwide—what went wrong? *J Urol* 2018; 199(4): 900-3 **10** Shi H et al.: Comparison of health-related

quality of life (HRQoL) between ileal conduit diversion and orthotopic neobladder based on validated questionnaires: a systematic review and meta-analysis. *Qual Life Res* 2018; 27: 2759-75 **11** Cerruto MA et al.: Systematic review and meta-analysis of non RCT's on health related quality of life after radical cystectomy using validated questionnaires: Better results with orthotopic neobladder versus ileal conduit. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42(3): 343-60 **12** Vetterlein M et al.: Perioperative morbidity after ureterocutaneostomy, conduit, and continent urinary diversion following radical cystectomy: A comparative assessment using the Comprehensive Complication Index® and the updated EAU guidelines of standardized reporting. *Eur Urol Open Sci* 2020; 19: e2251-e2 **13** Katsimperi S et al.: Complications after radical cystectomy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with a meta-regression analysis. *Eur Urol Focus* 2023; 9(6): 920-9



Aus dem Arbeitskreis (AK) für Assistenzärzt:innen

Austrian School of Urology 2024

Die dieses Jahr zum 16. Mal stattfindende Austrian School of Urology (ASU) war mit über 100 Teilnehmer:innen die meistbesuchte seit Gründung. Was bringt jährlich so viele junge urologische Assistenzärzt:innen dazu, sich auf den langen Anreiseweg (von Wien 5½ Stunden) in das schöne Osttirol zu machen?

Die ASU ist in ihrer Form europaweit einzigartig! Inspiriert vom European Urology Residents Education Programme (EUREP) und in Anlehnung an die von der Ausbildungsordnung geforderten Inhalte wurden fünf Module entwickelt. Diese decken größtenteils die theoretischen Grundlagen der Urologie ab. Sie rotieren alle 5 Jahre, womit sichergestellt wird, dass durch den regelmäßigen Besuch der ASU jeder/jede Ausbildungsassistent:in nach Ablauf dieses Curriculums eine gute Basis für die Facharztprüfung vermittelt bekommen hat.

Fokus Prostatakarzinom und Hodentumoren

Dieses Jahr führten erneut hochkarätige Professoren durch die klinische Landschaft des Prostatakarzinoms sowie der Hodentumoren. Von der heiß diskutierten Thematik des Screenings über die Diagnostik bis zu den neuesten Therapiemöglichkeiten wurde der aktuellste Wissensstand an zwei intensiven Tagen vermittelt. Der letzte Tag stand ganz im Zeichen der Andrologie; von den hormonellen Grundlagen über die erektile Funktion bis hin zur Fertilität gab es spannende Eindrücke.

ESU Bootcamp – auch heuer wieder

Ein absolutes Highlight war das ESU (European School of Urology) Bootcamp! Seit 3 Jahren ist es fixer Bestandteil der ASU. Hierbei handelt es sich um einen umfassenden operativen Simulationskurs für Assistent:innen der ersten zwei Ausbildungsjahre. Im Rahmen des Kurses werden vier Module (Laparoskopie, TUR-B bzw. TUR-P, Endoskopie des oberen Harntrakts: starre und flexible Ureterorenoskopie; Abb. 1, 2 und 3) durchlaufen, für die jeweils bis zu zwei Stunden Zeit zur Verfü-

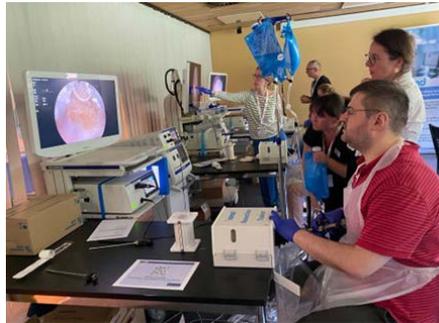


Abb. 1: TUR-Stationen mit speziellen Modellen für TUR-P und TUR-B



Abb. 2: Trainingsstation zu semirigider URS

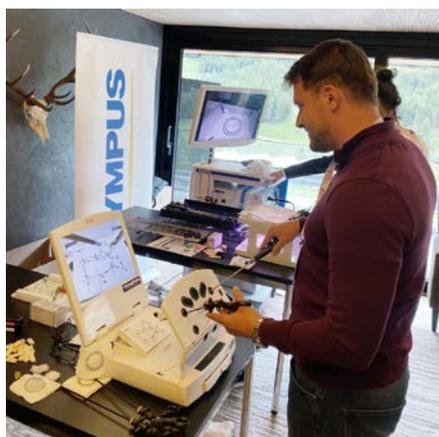


Abb. 3: Laparoskopietrainingsstation



Abb. 4: Zirkumzision am Modell



Abb. 5: Basisstation zu Nephrostomie



Abb. 6: Suprapubischer Katheter



Abb. 7: Das ganze Team – Trainer und Trainees



Abb. 8: Sonografiekurs

gung stehen. An einer Basisstation werden zusätzlich die skrotale Untersuchung, die suprapubische Katheteranlage (dieses Jahr an echten Schweinebäuchen), die Nephrostomie und die Zirkumzision (Abb. 4, 5 und 6) erfasst. Dank des mittlerweile eingespielten Teams (Abb. 7) und der Unterstützung von Olympus, Uromed und BK Medical wurde auch dieses Jahr ein reibungsloser Ablauf ermöglicht. Das Besondere ist das Kernkonzept einer 1:1-Betreuung, die jedem Teilnehmenden durch den/die alleine zur Verfügung stehende(n) Trainer:in eine individuelle Betreuung ermöglicht, die an den aktuellen Ausbildungsstand angepasst ist. Das von allen Seiten durchwegs positive Feedback zum Bootcamp und die rasche Belegung der Plätze motivieren zur Beibehaltung des Konzepts für die nächsten Jahre.

Blick in die Zukunft

Es ist das Ziel, neben der ÖGU-Jahrestagung und der BVU-Jahrestagung einen Teil der in der Konsultationsfassung des neuen Rasterzeugnisses verankerten Kurse (Sonografie, Endourologie, Urodynamik,

Erfahrung der Teilnehmenden

Großartiges Bootcamp! Das gesamte Simulationstraining war für mich als Assistenzarzt im ersten Jahr sehr lehrreich, vor allem dank der tollen 1:1-Betreuung durch die Spezialisten. Das Training hat mir einen guten Überblick über TURB/P, endourologische Eingriffe und sogar Laparoskopie gegeben. Ich kann das Bootcamp allen Kolleg:innen empfehlen!

Dr. Markus Holub, Abteilung für Urologie, Tauernklinikum Zell am See

Sehr lehrreicher Vortrag mit vielen Ultraschallbildern und anschließender Fusionsbiopsie der Prostata am Ultraschallgerät inkl. Tipps und Tricks. Für Anfänger in der Urologie perfekt, aber auch als erfahrene:r Sonograf:in kann man etwas dazulernen.

Dr. Leon Saciri, Abteilung für Urologie, Universitätsklinikum St. Pölten

Spermiogramm und Biopsie der Prostata) während der Grundausbildung zukünftig auch im Zuge der ASU anbieten zu können (Abb. 8). Dank der großartigen Unterstützung des Universitätsklinikums St. Pölten fand bereits dieses Jahr ein Sonografiekurs sowie Prostatabiopsiekurs statt. Für kommendes Jahr ist – passend zum Thema der Blasenfunktionsstörungen – ein Urodynamikkurs in Planung.

Vortragende, Tutor:innen und teilnehmende Assistenzärzt:innen kamen aus al-

len Ecken Österreichs. Dies macht die ASU neben einem wertvollen „Teachingevent“ auch zu einer Veranstaltung, die den so wichtigen Austausch zwischen jungen Kolleg:innen am Beginn ihrer urologischen Karriere ermöglicht. ■

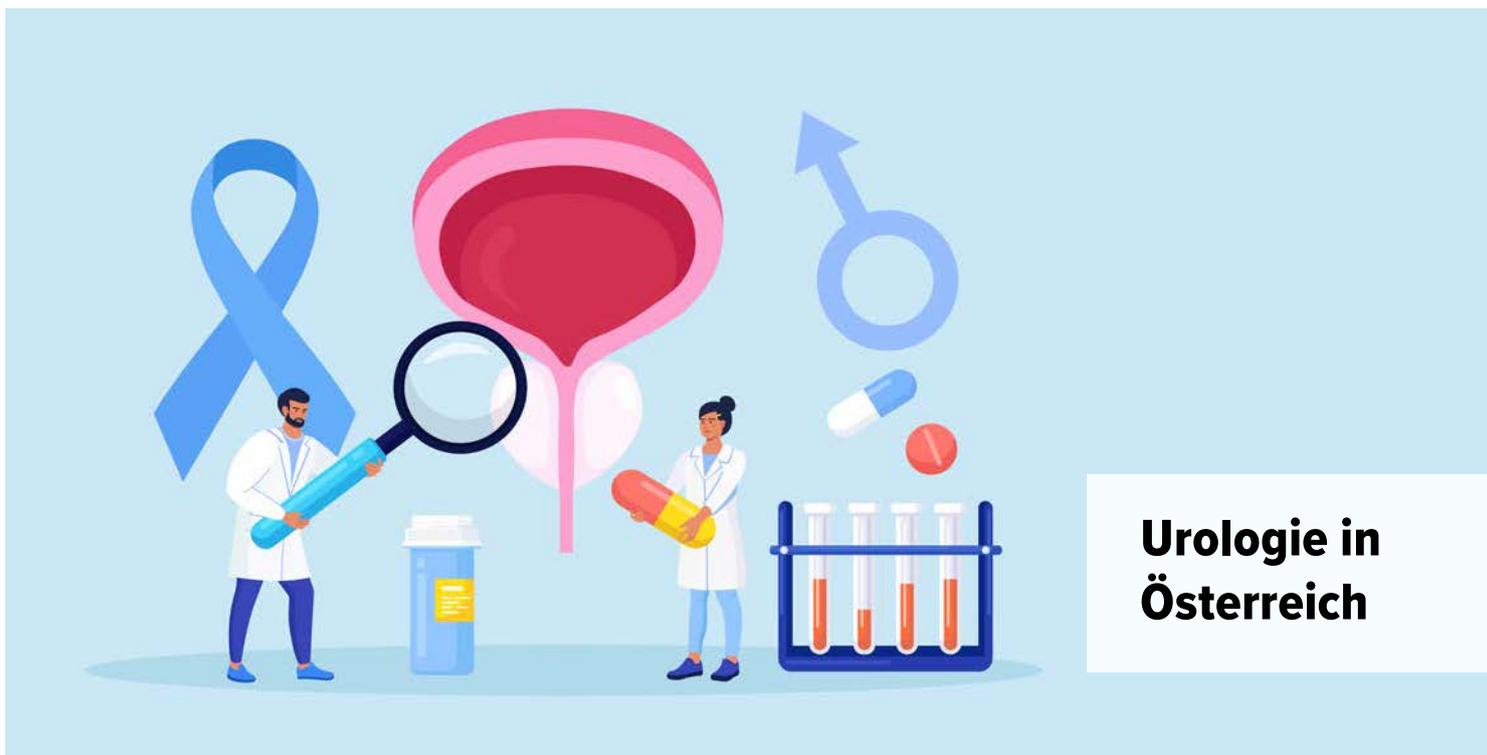
Autorin:

Ass. Dr. **Livia Huber**

Landesklinikum Baden-Mödling

E-Mail: Livia.Huber@baden.lknoe.at

■06



Urologie in Österreich

NEUER PODCAST

ÖGU Aktuell im Gespräch mit Dr. Wolfgang Loidl

In unserer Podcast-Reihe „ÖGU Aktuell im Gespräch mit ...“ stellt Prim. Stephan Hruby Persönlichkeiten aus der Urologie vor. Seine Gesprächspartner:innen geben Einblicke in ihre Arbeit und wissenschaftliche Tätigkeit. Im Podcast steht die persönliche Sicht zu Themen wie Ausbildung und Fortbildung sowie zu aktuellen und künftigen Entwicklungen in der Urologie im Vordergrund. Das Gespräch zeichnet den Werdegang der Interviewpartner:innen nach und erörtert, was sie bewegt, was ihnen wichtig ist und was sie motiviert.

Die aktuelle Folge unserer Podcastreihe mit Dr. Wolfgang Loidl als Gesprächspartner wurde im Rahmen der Austrian School of Urology aufgenommen. Das war ein guter Anlass, Dr. Loidl aus Sicht der jungen Urolog:innen zu interviewen. Daher wird Stephan Hruby dieses Mal von Dr. Livia Huber vom Arbeitskreis Assistenzärzt:innen unterstützt. Lassen Sie sich überraschen, zu welchen Themen Dr. Loidl befragt worden ist und was er darauf geantwortet hat.

Den Podcast erreichen Sie über den Link www.universimed.com/at/article/urologie-andrologie/ögu-aktuell-gespräch-140722 bzw. über den QR-Code rechts.

Auf der gleichen Website können Sie auch eine frühere Folge des Podcasts mit



▷ www.universimed.com/at/article/urologie-andrologie/ögu-aktuell-gespräch-140722

Prim. Lukas Lusuardi hören – ein Tipp für alle, die es bisher verpasst haben. Viel Spaß beim Reinhören!

■06



F. H. Moll, Köln
S. F. Shariat, Wien

Historie der Harnableitung

Supravesikale Harnableitung: wichtige Entwicklungsschritte und historischer Blick aus Österreich

In der vorliegenden Arbeit versuchen die Autoren, eine kompakte Übersicht über die Entwicklung der Harnableitung zu geben. Dabei soll insbesondere auf bedeutende Arbeiten aus Österreich verwiesen werden, die in der Erinnerungskultur operativer Techniken in der Urologie in Vergessenheit geraten sind.

Eine umfassende Wissenschafts-, Kultur- und Patientengeschichte der Harnableitung ist bisher noch nicht verfasst worden. In der wissenschaftshistorischen medizinischen Literatur gibt es bisher nur einzelne Übersichtsarbeiten, die sich meist mit der Entwicklung von Operationstechniken in diesem Bereich befassen.¹⁻⁵ Im Fokus stehen dabei vor allem urologische Grunderkrankungen wie Blasenextrophie, Blasentuberkulose, fortgeschrittene Blasenfunktionsstörungen und insbesondere das Blasenkarzinom. Auch gynäkologische Tumoren und Patienten nach Strahlentherapie werden unter dem

Stichwort Harnableitung berücksichtigt. Diese Arbeiten stammen in der Regel von Urologen oder Chirurgen, die aus bestehenden Entwicklungen ihre eigenen Modifikationen ableiten oder im Rahmen eines Reviews der Literatur bestimmte Verfahren oder Modifikationen im Kontext einer rein operativen Technikgeschichte und ihrer jeweiligen Modeerscheinungen analysieren.⁶⁻⁹ Es beginnt erst langsam eine wissenschaftshistorische Aufarbeitung.¹⁰ Richard Hautmann wies kürzlich erst auf eine Verwirrung bei der Begriffsbestimmung von orthotopen Ersatzblasen hin.^{11, 12}

KEYPOINTS

- Österreich hat wichtige historische Vertreter der Harnableitung hervorgebracht.
- Auf die rektale Harnableitung folgten in den 80er-Jahren zunehmend inkontinente und kontinente Varianten wie bspw. der orthotope Blasenersatz.

Wichtige historische Vertreter

Es gilt als gesichert, dass John Simon (1816–1904) aus London der Erste war, der 1851 versuchte, eine Urinableitung in den Darm bei einem 13-jährigen Jungen durchzuführen.¹³ Er kam auf diese Form der Harnableitung, nachdem er beobachtet hatte, dass Patienten nach einer Lithotomie mit Fistelbildung teilweise den Urinabgang mithilfe des Analsphinkters kontrollieren konnten.

Thomas Smith berichtete 1878 über die erste direkte Harnleiter-Darm-Implantation bei einem siebenjährigen Jungen, der jedoch an Urämie verstarb.¹⁴ Da sich die Antisepsis und eine wirksame Antibiotikatherapie erst nach dem Zweiten Weltkrieg etablierten, waren damals solch große Operationen stets mit einer hohen Komplikations- und Mortalitätsrate verbunden. Dennoch profitierten die Urologen damals noch von der retroperitonealen Lage der Blase. Für die frühen Chirurgen war die Machbarkeit des Eingriffs entscheidend.

Tizzoni und Foggi aus Bologna zeigten 1888 im Tierexperiment erstmals, dass die Blase durch ein Stück Darmsegment ersetzt werden kann.¹⁵

Zwischen 1895 und 1905 erschienen bedeutende Arbeiten von in Wien ausgebildeten Chirurgen wie Carl Maydl (1853–



Abb. 1a: Carl (Karel) Maydl (1853–1903)

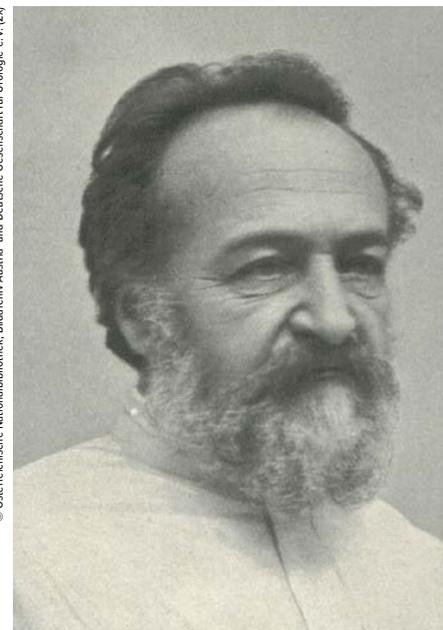


Abb. 1b: Robert Gersuny (1844–1924)

Autor	Jahr	Ereignis
John Simon	1851	erste Harnableitung
Thomas Smith	1878	„first direct ureterointestinal implantation“
Karl Maydl	1892	Implantation des Trigonums in das Sigmoid
George Fowler	1896	erste Antirefluximplantation
Robert Coffey	1911	erste erfolgreiche Harnleiter-Darm-Implantation, submuköser Tunnel
Wyland Leadbetter	1951	Technik zur Vermeidung von Reflux und Stenosen bei Harnleiter-Darm-Implantationen

Tab. 1: Historische Auswahl über die Ureterosigmoidostomie

1903, 1. Chirurgische Lehrkanzel, später Prag; Abb. 1a; Blasenextrophie) und Robert Gersuny (1844–1924, Rudolfinerhaus, Wien; Abb. 1b).^{16, 17} Maydl erkannte als Erster den Vorteil einer antirefluxiven Implantation in den Darm bei der rektalen Ableitung, um Infektionen zu reduzieren. Gersuny nutzte das isolierte Rektum als Urinreservoir und zog das Sigma durch den Analsphinkter hindurch. Durch diese Technik konnte er ein kontinentales Harnreservoir schaffen, ohne die Nachteile einer Kolostomie in Kauf nehmen zu müssen.

Diese Publikationen sind im Kontext einer intensiven Forschungsaktivität zur Harnableitung an der Wende zum 20. Jahrhundert zu verstehen, die insbesondere im französischen Raum stattfand und sich spätestens nach dem Ersten

Weltkrieg in die USA verlagerte.^{16–19} In Frankreich nutzte Lemoine 1913 eine frühe Form der Neoblase, indem er das isolierte Rektum an die Urethra anschloss. Der Patient verstarb jedoch an einer Pyelonephritis.²⁰

Karl (Karel) Pawlik (1849–1914; Abb. 2), ein Schüler Theodor Billroths (1829–1894), war während seiner Tätigkeit in Prag der Erste, der 1889 eine erfolgreiche Zystektomie mit Harnableitung durchführte.²¹ Dies gelang ihm, nachdem Bernhard Bardenheuer (1839–1913) in Köln bereits die erste Zystektomie durchgeführt hatte, allerdings aufgrund der schwierigen Operationssituation die Harnleiter zunächst unversorgt lassen musste.^{22–24} Pawlik berichtete 1890 vor dem Auditorium des internationalen Ärztekongresses in Berlin über diesen Fall

Autor	Jahr	Name
Mauclair	1985	Isoliertes Rektum Mauclair
Gersuny	1898	Isoliertes Rektum Gersuny
Borelius	1905	Sigmoid
Fisch	1990	Sigmoid-Mainz-Pouch II
Atta	1996	Sigmoid

Tab. 2: Historische Auswahl über die kontinenten Reservoirs des Rektosigmoids

wie folgt: „... nach den bisherigen an der Frau gemachten Beobachtungen ist es sehr wahrscheinlich, dass die neu gebildete Blase genügende Kontinenz besitzen wird. Ebenfalls ist es im höchsten Grade zufriedenstellend, dass die Frau, der vor einem Jahr der baldige Tod infolge des Zottenkrebses der Blase drohte, jetzt im Stande war, die Reise nach Berlin zu unternehmen und dort die ganzen Tage der Besichtigung der Grossstadt zu widmen.“

Weiterer Verlauf

Im historischen Verlauf wurden die Ende des 19. Jahrhunderts in der klinischen Routine etablierten rektalen Harnableitungen in den folgenden 80 Jahren zunehmend von den inkontinenten Conduits abgelöst. Ab Mitte der 1990er-Jahre setzte

© Wiener Medizinische Wochenschrift



Abb. 2: Karel Pawlik (1849–1914), später in Prag, und Ausschnitt des Autoreferats 1891 in der Wiener Medizinischen Wochenschrift



Ueber Blasenextirpation.
 Vortrag, gehalten in der gynäkologischen Sektion des Berliner internationalen Kongresses.
 Von Prof. PAWLIK aus Prag *).

Die Patientin kam am 18. Juni 1888 das erste Mal an Prof. Pawlik's Klinik wegen andauernder Hämaturie. Durch Sondirung beider Ureteren konnte Nierenblutung ausgeschlossen werden; nach Dilatation der Harnröhre wurde in der Blase sowohl mittelst des Fingers als auch endoskopisch ein dünngestielter Polyp von der Grösse einer Krachmandel

*) Autoreferat.

Jahr	Autor
1888	Tizzoni und Foggi Tierexperiment (Hund)
1923	Scheele
1951	Couvelaire
1958	Camey
1959	Goodwin
1973	Kock
1977	Rudick
1985	Hautmann
1985	Studer
1986	Light
1987	Tscholl
1987	Reddy
1988	Marshall

Tab. 3: Auswahl über Arbeiten zur Neoblase



Abb. 3a: Richard Übelhör (1901–1977)

sich dann der Konsens durch, einen orthotopen Blasenersatz als primäre Form der Harnableitung für geeignete Patienten zu empfehlen.

In den 1950er- und 1960er-Jahren war es unter anderem Richard Übelhör (1901–1977; Abb. 3a) in Österreich, der international über eine größere Zahl von Ureterosigmoidostomien mit wechselndem Erfolg berichten konnte.^{25,26}

Bemerkenswerterweise erfolgte diese Publikation noch vor seiner Berufung zum Chefarzt der urologischen Klinik an der Universität am AKH, ausgehend von seiner Position als Chefarzt in Lainz, was ihn sicherlich als würdig für eine solche Position auszeichnete. Dass das Thema zu dieser Zeit im deutschsprachigen Raum aktuell war, zeigen exemplarisch die Arbeiten von Martin Stolze (1900–1989) in Halle, der seit 1958 dort Ordinarius für Urologie am ersten Lehrstuhl der DDR war und die Arbeit seines Onkels Otto Kneise (1875–1953) an der Klinik Weidenplan weiterführte, sowie von Werner Staehler (1908–1984) in Tübingen. Diese Forscher wählten immer noch chirurgische Fachzeitschriften zur Publikation dieser großen urologischen Eingriffe, um die urologische Expertise bei Darmeingriffen im Abgrenzungsprozess der beiden Fächer, der fachpolitisch zu dieser Zeit hochaktuell war, besonders hervorzuheben.

Auch Sepp Rummelhardt (1919–1987; Abb. 3b), der die Nachfolge Richard Übel-

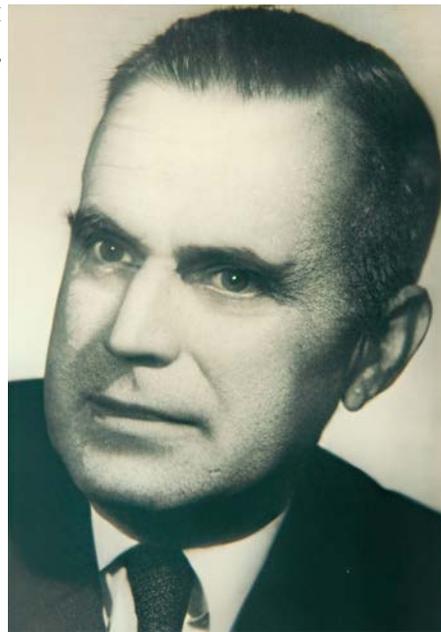


Abb. 3b: Josef (Sepp) Rummelhardt (1919–1987)

hört am KH Wien-Lainz (der „größten urologischen Abteilung in Wien“ laut Zeitzeugen von 1958) antrat und später 1974 an der Universität, äußerte sich bereits 1955 dazu. Ebenso trugen der Meinungsbildner der deutschsprachigen Urologie jener Zeit, Hans Boeminghaus (1893–1979) in Düsseldorf, Michael Marberger (geb. 1942) sowie Rudolf Hohenfellner (geb. 1928) maßgeblich zu dieser Diskussion bei. Sie konnten die von Willard Goodwin (1915–1998) an der UCLA in Los Angeles 1953 beschriebene Technik weiter optimieren und trugen so zur weiteren Reduzierung der postoperativen Pyelonephritis bei, was die Methode in Europa weiter propagierte. ■

Autoren:

Priv.-Doz. Dr. **Friedrich H. Moll**, MA, FEBU¹

Univ.-Prof. Dr. **Shahrokh F. Shariat**²

¹ Institut für Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin, Universität Düsseldorf, Düsseldorf
Kurator Museum, Bibliothek und Archiv zur Geschichte der Urologie, Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V., Düsseldorf, Berlin

E-Mail: friedrich.moll@uni-koeln.de

² Leiter der Universitätsklinik für Urologie, Medizinische Universität Wien

■06

Literatur:

- 1** Kindler K, Contzen K: Die Harnleiter-Darm-Anastomosen. *Ergeb Chir Orthop* 1959; 42: 80-123 **2** Pannek J: Supravasikale Harnableitung. Entwicklung und Ausblick. *Der Urologe B* 1998; 38: 543-9 **3** Hauri D: Rekonstruktive Urologie historische Übersicht. *J Urol Urogyn* 2005; 12(4): 6-16 **4** Pannek J, Senge J: History of urinary diversion. *Urol Int* 1998; 60(1): 1-10 **5** Basic DT et al.: The history of urinary diversion. *Acta Chir Jugosl* 2007; 54(4): 9-17 **6** Thüroff JW: Probleme der Harnableitung. *Urologe* 2012; 51(4): 471-2 **7** Studer UE: Landmarks in history of continent urinary diversion in keys to successful orthotopic bladder substitution. Springer, 2014. 53-61 **8** Studer UE et al.: Historical aspects of continent urinary diversion. *Probl Urol* 1991; 5(2): 197-202 **9** Hautmann R et al.: The evolution of orthotopic bladder substitution: faults and fixes. *Clin Oncol Urol* 2022; 7: 1938 **10** Moll F, Rathert P: Bladder cancer and replacement. Erschienen in: Europe. The cradle of urology. 1. Auflage. History Office of the European Urological Association 2010. 200-3 **11** Hautmann R: Rückblick und Bewertung der Ileum-Neoblase. *Uro News* 2022; 26(25): 25 **12** Moll F, Hautmann R: The etymology of neobladder. *J Urol* 2023; 209(4): e260 **13** Simon J: Ectopia vesicae absence of the anterior walls of the bladder and pubic abdominal parieties: operation for directing the orifices of the ureters into the rectum, temporary success, subsequent death, autopsy. *Lancet* 1852: 568-70 **14** Smith T: An account of an unsuccessful attempt to treat extroversion of the bladder by a new operation. *St Bart Hosp Rep* 1879; 15: 29-35 **15** Tizzoni G, Foggi A: Die Wiederherstellung der Harnblase. *Zentralbl Chir* 1888; 15: 931-24 **16** Maydl K: Über die Radikaltherapie der Ectopia vesicae urinariae. *Wien Med Wschr* 1894; 44: 25-9 **17** Gersuny R: Offizielles Protokoll der KK-Gesellschaft in Wien. *Wien Klin Wochenschr* 1898; 11: 990 **18** Maucclair P: De quelques essais de chirurgie expérimentale applicables au traitement (a) de l'exstrophie de la vessie; (b) des abouchements anormaux du rectum; (c) des anus contre nature complexes. 9ème Congr franç Chir 1895: 546 **19** Heitz-Boyer M, Hovelacque A: Création d'une nouvelle vessie et d'un nouvel urètre. *J Urol (Paris)* 1912; 18: 237 **20** Lemoine G: Creation d'une vessie nouvelle par un procede personnel apres cystectomie total pour cancer. *J Urol (Paris)* 1913; 4: 367-72 **21** Pawlik K: Über Blasenextirpation. *Wien Med Wochenschr* 1891; 41(45): 1814-6 **22** Moll F et al.: Bernhard Bardenheuers contribution to the development of modern urology. *J Med Biogr* 1998; 6(1): 11-4 **23** Moll F: Frühe urochirurgische Operationen im Rheinland und die Etablierung der Zystoskopie. *Urologie im Rheinland* 2015: 75-96 **24** Pawlick K: Ueber Blasenextirpation: Vorstellung der operierten Frau. *Wien Med Wochenschr* 1891; 14: 1814 **25** Übelhör R: Die Darmblase. *Langenbecks Arch Klin Chir Ver Dtsch Z Chir* 1952; 271(3): 202-10 **26** Übelhör R: Die Einpflanzung der Harnleiter in den nicht ausgeschalteten Dickdarm. Ein Rückblick auf 158 Operierte. *Langenb Arch Klin Chir* 1962; 299: 525-40

Bildquellen:

Verwendung mit freundlicher Genehmigung der Österreichischen Nationalbibliothek, des Bildarchiv Austria sowie des Museums der Deutschen Gesellschaft für Urologie.

Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern

Kinderurologie Linz: Bekanntes Gesicht übernimmt Primariat

Seit 1. Juli hat die Kinderurologie des Ordensklinikums Linz Barmherzige Schwestern mit Prim. Priv.-Doz. Dr. Dr. Bernhard Haid, FEAPU, FEBU, einen neuen Abteilungsleiter.

Prim. Priv.-Doz. Dr. Dr. Haid, dreifacher Familienvater, ist bereits seit 2015 als Oberarzt auf der Kinderurologie am Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern im Einsatz. Er kennt das gesamte Team und sämtliche Abläufe auf der Station bestens. Die zahlreichen Auszeichnungen sprechen für die hohe fachliche Kompetenz sowie das herausragende persönliche Engagement des gesamten kinderurologischen Teams. Dr. Haid folgt als neuer Leiter auf Prim. Prof. Dr. Josef Oswald, FEAPU, der seinen verdienten Ruhestand antritt. „Wir sind froh, dass so ein erfahrener Arzt die Abteilung der Kinderurologie erfolgreich weiterführen und weiterentwickeln wird, und wünschen ihm alles Gute in seiner neuen Position“, so die beiden Geschäftsführer des Ordensklinikums Linz, Dr. Stefan Meusburger und MMag. Walter Kneidinger.

Persönlicher Werdegang

Die Kinderurologie am Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern wurde 1992 gegründet und hat sich inzwischen zu einem internationalen Aushängeschild entwickelt. Sie ist seit ihrem Bestehen auf seltene Erkrankungen des Urogenitaltraktes spezialisiert und sowohl in der Diagnostik als auch der Therapie österreichweit federführend. Der neue Primar Dr. Dr. Bernhard Haid (43) ist bereits seit 2013 Teil des Teams. Davor hat er in Feldkirch die Ausbildung zum Facharzt für Urologie absolviert. Eigentlich wollte der gebürtige Vorarlberger ursprünglich nur das Fellowship, die zwei Jahre dauernde Subspezialisierung für Kinderurologie, am Ordensklinikum Linz absolvieren und danach wieder in die Heimat zurückkehren. „Ich bin zusammen mit meiner Frau und meinem damals sechs Monate alten Sohn Oskar nach Linz gekommen“, erinnert sich der neue Primar zurück. Der

Einblick in das gesamte Spektrum der Kinderurologie, die Arbeit mit dem Team und die Möglichkeiten, die sich am Ordensklinikum Linz boten, überzeugten den Mediziner aber, zu bleiben.

Da er schon so lange auf der Station tätig ist, kennt Dr. Haid das gesamte Team auf der Kinderurologie natürlich bestens. Er sagt: „Die zahlreichen Auszeichnungen und Erfolge waren nur aufgrund unserer Teamleistung möglich.“

Blick in die Zukunft

Ziele für seine neue Tätigkeit hat sich der gebürtige Vorarlberger auch einige gesteckt. Ganz oben auf der Liste: „Was ich konkret weiterentwickeln möchte, sind die Interdisziplinarität und die interprofessionelle Zusammenarbeit. So können wir die Qualität unserer Arbeit noch weiter erhöhen. Wir werden uns mit den Kolleg:innen der Kinderchirurgie und der Erwachsenenmedizin noch weiter vernetzen – da sehe ich vielversprechende Ressourcen. Die Kinder sollen im Mittelpunkt stehen. Gleichzeitig können wir unseren Mitarbeiter:innen ein erfüllendes Arbeitsumfeld mit großem individuellem Entwicklungspotenzial bieten.“

Ruhestand: Prim. Prof. Dr. Josef Oswald geht in Pension

Der neue Abteilungsleiter folgt auf Prim. Prof. Dr. Josef Oswald, der seit 2012 die Abteilung der Kinderurologie leitete. „Professor Oswald ist mein Lehrer. Vieles, was ich über die Kinderurologie und die Leitung einer Abteilung weiß, habe ich von ihm gelernt. Ich nehme ihn mir vor allem in seiner akribischen klinischen Arbeit sowie in seinem kritischen wissenschaftlichem Geist zum Vorbild. Wir bieten heute eine innovative, menschliche und herzliche Medizin. Das haben wir auch ihm zu



Prim. Priv.-Doz. Dr. Dr. Bernhard Haid, FEAPU, FEBU, übernimmt die Leitung der Kinderurologie

verdanken und damit wird er immer ein Teil unserer Abteilung bleiben“, so Prim. Dr. Haid.

Auf der Kinderurologie werden jährlich 3000 pädiatrische Patient:innen stationär aufgenommen und 1200 operiert. 2022 wurde die Kinderurologie als erste urologische Abteilung Österreichs als Vollmitglied des European Reference Network für seltene urologische Erkrankungen (eUROGEN) eingegliedert. „Primarius Oswald hat seit 2012 die Abteilung der Kinderurologie sehr erfolgreich geleitet und dadurch maßgeblichen Anteil an der tollen Entwicklung der Station. Unter seiner Regie wurde im Dezember 2022 erstmals der Da-Vinci-Roboter bei Operationen in der Kinderurologie eingesetzt. Zudem ist die Station seit 2019 zertifiziertes nationales Expertisezentrum für seltene Erkrankungen. Das gesamte Krankenteam und die kollegiale Führung möchten sich ganz herzlich für das Engagement und den Einsatz bei Primar Oswald bedanken. Wir wünschen ihm alles Gute für seinen neuen Lebensabschnitt“, so die Ärztliche Direktorin des Ordensklinikums Linz Barmherzige Schwestern, Elisabeth Bräutigam. ■

■06

Quelle:

Presseausendung der Kinderurologie der Barmherzigen Schwestern – Ordensklinikum Linz vom 28. Juni 2024

„Plus ratio quam vis“-Auszeichnung der Novum-Jagiellonen-Universität Krakau

Primar Shariat erhält Goldmedaille

Die Goldmedaille „Plus ratio quam vis“ ist die höchste Auszeichnung, die die Jagiellonen-Universität in Krakau, die älteste polnische Universität, zu vergeben hat.

Die Verleihung an Prim. Univ.-Prof. Dr. Shahrokh Shariat, Leiter der Universitätsklinik für Urologie der Medizinischen Universität und des AKH Wien, fand am 27. Juni 2024 in der Aula des Collegium Novum der Jagiellonen-Universität statt. Der Vizerektor der Universität des Collegium Medicum, Prof. Grodzicki, nannte als Verdienst für diese höchste Anerkennung die Förderung der akademischen und postgradualen urologischen Ausbildung, herausragende Beiträge zur Wissenschaft der Urologie als Chirurg, Ausbilder, Führungskraft und Forscher, wissenschaftliche, organisatorische und klinische Zusammenarbeit sowie die

Schaffung einer interuniversitären wissenschaftlichen Plattform.

Über die Auszeichnung

Das Motto „Plus ratio quam vis“ (übersetzt: Vernunft vor Gewalt) ziert das Portal, welches von der Aula zum Kopernikusaal im Collegium Maius führt. Dieser Satz, der auf die Elegie des Dichters Maximianus aus dem sechsten Jahrhundert zurückgeht, ist in den Statuten der Jagiellonen-Universität verankert und leitet deren gesamten Auftrag. Er spiegelt auch die moralische Haltung der Universität gegenüber den Herausforderungen wider,



Abb. 1: Prim. Shariat bei der Verleihung an der Novum-Jagiellonen-Universität in Krakau

denen sie sich im Laufe der Jahrhunderte gestellt hat. ■

Quelle:

Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Urologie

 Lit-Control
devicare



Einfache Anwendung – umfassende Wirkung

- ✓ Optimale pH-Einstellung
- ✓ Kristallisationshemmung
- ✓ Schutz des Urothels
- ✓ Gute Verträglichkeit
- ✓ Individuelle Lösungen

Neu in Österreich –
in Ihrer Apotheke

www.lit-control.at
www.nierensteine.at

 GERMANIA
PHARMAZEUTIKA

Für jeden Nierenstein die richtige Lösung

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.

UROTHELKRZINOM

KEYNOTE-676: 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 (Sponsor: MSD)

Kontakt:

Dr. Ozan Yurdakul
Universitätsklinik für Urologie
Medizinische Universität Wien
E-Mail: ozan.yurdakul@meduniwien.ac.at

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

SunRISe-2: A study of TAR-200 in combination with cetrelimab versus concurrent chemoradiotherapy in participants with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) of the bladder (Sponsor: Janssen)

Kontakt:

Dr. Ozan Yurdakul
Universitätsklinik für Urologie
Medizinische Universität Wien
E-Mail: ozan.yurdakul@meduniwien.ac.at

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

VOLGA: A phase 3 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 (Sponsor: AstraZeneca)

Kontakt:

Dr. Ozan Yurdakul
Universitätsklinik für Urologie
Medizinische Universität Wien
E-Mail: ozan.yurdakul@meduniwien.ac.at

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

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

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

Kontakt:

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

Clofarabine therapy in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: A phase 1/2 dose-escalation study

Kontakt:

Dr. Ozan Yurdakul
 Dr. Ekaterina Laukhtina
 Universitätsklinik für Urologie
 Medizinische Universität Wien
 E-Mail: ozan.yurdakul@meduniwien.ac.at
 E-Mail: ekaterina.laukhtina@meduniwien.ac.at

COBRA: Chemoablation for low grade bladder cancer: A single arm, prospective, open-label, investigator-initiated phase 2 study.

Kontakt:

Dr. Ozan Yurdakul
 Dr. Ekaterina Laukhtina
 Universitätsklinik für Urologie
 Medizinische Universität Wien
 E-Mail: ozan.yurdakul@meduniwien.ac.at
 E-Mail: ekaterina.laukhtina@meduniwien.ac.at

MOONRISE: Phase 3 randomized study evaluating the efficacy and safety of TAR-210 erdafitinib intravesical delivery system versus single agent intravesical chemotherapy in participants with intermediate-risk non-muscle invasive bladder cancer (IR-NMIBC) and susceptible FGFR alterations

Voraussichtlicher Start:

Im Laufe des 3./4. Quartals 2024

Kontakt:

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

Dr. Ozan Yurdakul
 Universitätsklinik für Urologie
 Medizinische Universität Wien
 E-Mail: ozan.yurdakul@meduniwien.ac.at

Dr. Maximilian Pallauf
 Uniklinikum Salzburg (SALK)
 Universitätsklinik für Urologie & Andrologie
 E-Mail: m.pallauf@salk.at

PROSTATAKARZINOM

ARASTEP: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of Darolutamide plus androgen deprivation therapy (ADT) compared with placebo plus ADT in patients with high-risk biochemical recurrence (BCR) of prostate cancer (Sponsor: Bayer)

Kontakt:

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

Dr. Lukas Oberhammer, FEBU
 Uniklinikum Salzburg (SALK)
 Universitätsklinik für Urologie & Andrologie
 E-Mail: l.oberhammer@salk.at

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

Dr. Ozan Yurdakul
 Universitätsklinik für Urologie
 Medizinische Universität Wien
 E-Mail: ozan.yurdakul@meduniwien.ac.at

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

Kontakt:

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

UROLOGIE IN ÖSTERREICH

PRIMORDIUM: 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 (Sponsor: Janssen)

Kontakt:

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

MK-3475-365/KEYNOTE-365: Study of Pembrolizumab (MK-3475) combination therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer (Sponsor: MSD)

Kontakt:

Dr. Ozan Yurdakul
Universitätsklinik für Urologie
Medizinische Universität Wien
E-Mail: ozan.yurdakul@meduniwien.ac.at

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

Kontakt:

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

Kontakt:

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

OA Dr. Sebastian Lenart
Barmherzige Brüder Wien
E-Mail: sebastian.lenart@bbwien.at

EVOPAR: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III study of AZD5305 in combination with physician's choice new hormonal agents in participants with metastatic castration-sensitive prostate cancer with and without HRRm (Sponsor: AstraZeneca)

Kontakt:

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

Dr. Ozan Yurdakul
Universitätsklinik für Urologie
Medizinische Universität Wien
E-Mail: ozan.yurdakul@meduniwien.ac.at

AtemisR: A retrospective, multicenter study of clinical outcomes in metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) patients treated with apalutamide under routine clinical practice (Sponsor: Janssen EMEA)

Kontakt:

Dr. Ozan Yurdakul
Universitätsklinik für Urologie
Medizinische Universität Wien
E-Mail: ozan.yurdakul@meduniwien.ac.at

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

ArtemisPRO: Prospective, multi-country, observational study of clinical outcomes for patients with metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC) treated with ADT plus Apalutamide or Enzalutamide under routine clinical practice (Sponsor: Janssen EMEA)

Kontakt:

Dr. Ozan Yurdakul
Universitätsklinik für Urologie
Medizinische Universität Wien
E-Mail: ozan.yurdakul@meduniwien.ac.at

OMPC: An international, prospective, open-label, multi-center, randomized phase III study comparing Lutetium (177Lu) Vipivotide Tetraxetan versus observation to delay castration or disease recurrence in adult male patients with prostate-specific membrane antigen (PSMA) positive oligometastatic prostate cancer (Sponsor: Novartis)

Kontakt:

Dr. Ozan Yurdakul
Universitätsklinik für Urologie
Medizinische Universität Wien
E-Mail: ozan.yurdakul@meduniwien.ac.at

ARASAFE-Studie: A randomised, phase 3 trial comparing 3-weekly Docetaxel 75 mg/m² versus 2-weekly Docetaxel 50 mg/m² in combination with darolutamide + ADT in patients with mHSPC (Sponsor: Friedrich-Schiller-Universität Jena, Deutschland)

Kontakt:

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

Delay Castration: An international prospective open-label, multi-center, randomized phase III study comparing [177 Lu] Lu PSMA 617 versus observation to delay castration or disease recurrence in adult male patients with PSMA positive oligometastatic prostate cancer

Kontakt:

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

MK-5684-003/OMAHA-1: A phase 3 randomized, open-label study of MK-5684 vs alternative Abiraterone Acetate or Enzalutamide in participants with mCRPC previously treated with next-generation hormonal agent (NHA) and Ttaxane-based chemotherapy

Kontakt:

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

Roll-Over: A phase IV, post-authorization safety study to investigate the long-term safety of lutetium (177Lu) vipivotide tetraxetan in adult participants with prostate cancer

Kontakt:

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

NIERENZELLKARZINOM

STELLAR 002: A dose-escalation and expansion study of the safety and efficacy of XL092 in combination with immunoncology agents in subjects with unresectable advanced or metastatic solid tumors (Sponsor: Exelixis)

Kontakt:

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

First-line randomized study platform to optimize treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma (Sponsor: Gustave Roussy, Cancer Campus Grand Paris)

Kontakt:

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

CABOCARE: Prospective non-interventional study of CABOzantinib as monotherapy or in combination with nivolumab in patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma under REal-Life clinical setting in 1st line treatment

Kontakt:

OA Dr. Kiesel David
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen
Abteilung für Urologie & Andrologie
E-Mail: david.kiesel@ordensklinikum.at



© iStockphoto.com/canisastilla

Journal Club

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

Kinderurologie

Primär obstruktiver Megaureter: endoskopische Dilatation & Inzision

Diese rezente Reviewarbeit des Panel der Paediatric Urology Guideline der European Association of Urology (EAU) befasst sich mit minimalinvasiven Therapieformen (endoskopische Dilatation und/oder Inzision) des primär obstruktiven Megaureters. Therapieindikation besteht im Falle von Nierenfunktionsverlust, zunehmender Obstruktion und bei rezidivierenden Harnwegsinfektionen. Der Goldstandard ist hier die Therapie mittels Harnleiterneuimplantation. Minimalinvasive Optionen können als therapeutische Alternative herangezogen werden. In den Review wurden Studien mit eingeschlossen, die mindestens 20 pädiatrische Patienten und eine mittlere Beobachtungszeit von zumindest 12 Monaten aufwiesen. Wesentliche Endpunkte waren die Stabilisierung der Nierenfunktion und die fehlende Notwendigkeit eines weiteren Eingriffs. Auch Ergebnisse in Hinblick auf Harnwegsinfektionen und Flankenschmerzen wurden berücksichtigt.



Y. Kunz, Innsbruck

Es wurden insgesamt 338 Patienten aus acht verschiedenen Studienpublikationen in den Review mit eingeschlossen. Die Erfolgsraten der minimalinvasiven endoskopischen Therapieformen lag dabei je nach Studie zwischen 35% und 97%, die sowohl für Säuglinge als auch für ältere Kinder gelten. Die mit eingeschlossene nicht-randomisierte Vergleichsstudie lieferte sogar Erfolgsraten von 85% für die endoskopische Therapie. Die Anlage einer Harnleiterschleife für 7 Tage wurde im überwiegenden Teil der Studien durchgeführt, brachte jedoch keine Verbesserung der Ergebnisse bei zeitgleich deutlich erhöhter Komorbidität.

Die Schlussfolgerung der Autoren aus den Daten ist, dass die minimalinvasive endoskopische Therapie des primär obstruktiven Megaureters eine mögliche, aber schwächere Therapiealternative verglichen mit der Harnleiterneuimplantation darstellt. Die Notwendigkeit einer Harnleiterneuimplantation im Verlauf lag bei 13%.

Fazit

Trotz der hohen Spontanremissionsraten von 85% kann bei Verlust der Nierenfunktion oder Symptomatik eine Therapie des primär obstruktiven Megaureters notwendig sein. Die systematische Reviewarbeit zeigt, dass die Harnleiterneuimplantation mit Erfolgsraten von bis zu 92% der Goldstandard der chirurgischen Therapie bleibt.

Dennoch können auch mit minimalinvasiven Verfahren passable Erfolgsraten erreicht werden. Sie stellen insbesondere bei anatomisch schwierigen Verhältnissen oder sehr jungen Patienten unter 6 Monaten eine Alternative dar, bei denen mit vergleichsweise hohen Komplikationsraten der Harnleiterneuimplantation zu rechnen ist. ■

Autor:

Dr. Yannic Kunz

Universitätsklinik für Urologie und Andrologie

Medizinische Universität Innsbruck

E-Mail: yannic.kunz@tirol-kliniken.at

■06

Quelle:

Skott M et al.: Endoscopic dilatation/incision of primary obstructive megaureter. A systematic review. On behalf of the EAU paediatric urology guidelines panel. J Pediatr Urol 2024; 20(1): 47-56

Hochgradiger vesikoureteraler Reflux: antibiotische Prophylaxe bei Kleinkindern

Eine randomisiert-kontrollierte (RCT) Studie aus dem *New England Journal of Medicine* befasst sich mit der Effektivität der kontinuierlichen antibiotischen Prophylaxe



Y. Kunz, Innsbruck

bei Kindern mit hochgradigem vesikoureteralem Reflux (VUR; Grad III–V). Er ist eine häufige Ursache kindlicher Harnwegsinfektionen und kann zu Langzeitschäden des Nierenparenchyms mit entsprechender Narbenbildung führen. Um dieses Risiko zu minimieren, wird häufig eine kontinuierliche antibiotische Prophylaxe (CAP) eingesetzt. Vorausgegangene Studien, insbesondere die RIVUR-Studie, legten ihren Fokus hierbei vor allem auf Kinder mit geringgradigem VUR. Trotz eines positiven Effektes auf das Auftreten von Harnwegsinfektionen konnte eine Reduktion der Narbenbildung bisher nicht gezeigt werden.

Mit der neu angelegten PREDICT- (Prophylaxis and Renal Damage in Congenital Abnormalities of the Kidney and Urinary Tract)-Studie sollte nun geklärt werden, ob die CAP das Auftreten der Harnwegsinfektionen verhindern kann und Nierenschäden verringert. Insgesamt wurden 292 Kleinkinder (davon 75 % männlich und 80 % mit VUR von Grad IV–V) aus 39 europäischen Zentren 1:1 randomisiert. 146 Kleinkinder erhielten eine CAP nach lokalem Risikoprofil, während die zweite Gruppe keine CAP erhielt. Eine Evaluation erfolgte nach 0/4/8/12/18/24 Monaten. In der CAP-Gruppe wurde eine erstmalige Harnwegsinfektion bei 21,2 % berichtet. Im Vergleich erlitten 35,6 % der unbehandelten Kinder eine erstmalige Harnwegsinfektion. Die „number needed to treat“ (NNT), um mit einer CAP eine Harnwegsinfektion zu vermeiden, lag bei 7 Kindern über den Untersuchungszeitraum. Langzeitschädigung der Nieren und Hospitalisierungsrate waren in beiden Gruppen vergleichbar, ebenso die Nebenwirkungsrate. Allerdings zeigten Kleinkinder unter CAP häufiger atypisch bedingte Harnwegsinfektionserreger (nicht-E.-coli) sowie eine höhere Rate an resistenten Bakterien.

Fazit

Die CAP in Kleinkindern mit hochgradigem VUR kann effektiv Harnwegsinfektionen verhindern, ohne die Kinder einer höheren Belastung durch Nebenwirkungen auszusetzen. Allerdings konnten selbst bei hochgradigem Reflux keine zusätzlichen Nierenschäden durch CAP abgewendet werden und nicht verlässlich verhindert werden. Der geringe, aber signifikante Vorteil in der CAP-Gruppe wird durch das höhere Risiko der Resistenzbildung und Keimselektion geschmälert. Erfreulich ist jedoch, dass

etwa 60 % der unbehandelten Kleinkinder mit hochgradigem VUR in den ersten zwei Lebensjahren keine Harnwegsinfektionen erleiden. Der Einsatz der CAP sollte demnach von Fall zu Fall abgewogen werden, um geeignete Patienten zu selektieren. ■

Autor:

Dr. Yannic Kunz

Universitätsklinik für Urologie und Andrologie

Medizinische Universität Innsbruck

E-Mail: yannic.kunz@tirol-kliniken.at

■06

Quelle:

Morello W et al.; PREDICT study group: Antibiotic prophylaxis in infants with grade III, IV, or V vesicoureteral reflux. *N Engl J Med* 2023; 389(11): 987-97

Andrologie

Verbessern Varikozelenoperationen das Spermogramm infertiler Männer?

Die groß angelegte Metaanalyse des Global Andrology Forum befasste sich mit dem positiven Einfluss der Varikozelenoperation infertiler Männer auf die Samenparameter im Spermogramm.



Y. Kunz, Innsbruck

Darin ist die bisher größte Kohorte infertiler Männer mit klinisch signifikanter *Varicocele testis* enthalten. Die *Varicocele testis* ist eine häufig reversible Ursache der männlichen Infertilität. Während die Prävalenz in der männlichen Normalbevölkerung bei etwa 15 % liegt, kann die Varikozele hingegen bei 35 % aller primär infertilen Männer festgestellt werden. Noch häufiger ist die Varikozele bei Männern, die unter sekundärer Infertilität leiden. Hier werden Prävalenzen bis 80 % angegeben. Von 1632 Abstracts konnten 351 Originalarbeiten in die Analyse eingeschlossen werden. Eingeschlossen wurden sämtliche Studien, die die Samenparameter unfruchtbarer Männer vor und nach Varikozelenoperation begutachteten, Studien mit inhomogenen Daten exkludiert. Alle wesentlichen Parameter des Spermogramms (Samenvolumen, Spermienkonzentration, Spermienanzahl, progressive Motilität und Morphologie) zeigten eine signifikante Verbesserung nach Varikozelenoperation. Interessanterweise kristal-

lisierte sich ein negativer Einfluss der Operation auf die Vitalität der Spermien heraus. Die Hintergründe bleiben für die Autoren unklar.

Fazit

Die klinisch signifikante *Varicocele testis* bleibt eine wesentliche Ursache anderweitig nicht erklärbarer männlicher Infertilität. Wie bereits frühere Metaanalysen zeigten, bestätigt nun auch die bisher größte Metaanalyse die Effektivität der Varikozelenoperation, wesentliche Spermienparameter signifikant zu verbessern, wie Konzentration, Motilität und Morphologie nach chirurgischer Intervention. In Anbetracht der vergleichsweise hohen Inzidenz der Varikozele sollte bei infertilen Männern eine Dopplersonografie zur Detektion der Varikozele nicht ausgelassen werden. Bei korrekter Indikation stellt die Operation der Varikozele einen wesentlichen Pfeiler der chirurgisch-andrologischen Infertilitätstherapie dar. Die Ergebnisse der Metaanalyse und die Empfehlung der Autoren zur großzügigen Indikation zur operativen Sanierung sind hierbei im Einklang mit den relevanten internationalen Leitlinien. ■

Autor:

Dr. Yannic Kunz

Universitätsklinik für Urologie und Andrologie

Medizinische Universität Innsbruck

E-Mail: yannic.kunz@tirol-kliniken.at

■06

Quelle:

Cannarella R et al.; Global Andrology Forum. Does varicocele repair improve conventional semen parameters? A meta-analytic study of before-after data. *World J Mens Health* 2024; 42(1): 92-132

Thermische Verhütung: Social-Media-Trend für mehr Verhütungsgerechtigkeit?

In den letzten Monaten berichteten Medien und soziale Netzwerke verstärkt über die thermische männliche Kontrazeption (TMC), insbesondere über den Hodenring und Thermoslips. Der Ring wird über Penis und Skrotum angebracht, um die Hoden in den Leistenkanal zu positionieren und deren Tem-



T. Heisinger-Heidler, Innsbruck

peratur um +2°C zu erhöhen, was zu einem künstlichen Kryptorchismus führt. Dabei soll eine Effektivität von 99,5% nach 3 Monaten Tragezeit eintreten. Diese wird definiert als eine Spermienkonzentration von <1 Million/ml in zwei aufeinanderfolgenden Spermogrammen im Abstand von drei Wochen. Als Alternative zum Hodenring gibt es spezielle Thermoslips („contraceptive underwear“), die die Hoden in die Nähe des äußeren Leistenrings bringen, um so eine Temperaturerhöhung zu erreichen. In Studien wurde die TMC bei insgesamt 51 Paaren über 536 Zyklen untersucht, wobei es zu keinen Schwangerschaften gekommen ist.

Eine aktuelle Studie von Joubert et al., veröffentlicht im Jahr 2022, beleuchtet zudem die Motivation, Erfahrungen und Zufriedenheit von Männern, die die thermische männliche Kontrazeption in Form von Thermoslips anwenden. Für die Studie wurde eine anonyme Umfrage durchgeführt, an der 63 Befragte teilnahmen, was einer Teilnahmequote von 94% entspricht. Die Hauptmotive für die Wahl der TMC waren die hormonfreie Kontrazeption (94%) und die als natürlich empfundene Methode (78%). 31 Teilnehmende gaben an, dass die Verhütung bisher durch die Partnerin erfolgte und der Wunsch, die Verhütung in der Partnerschaft zu teilen, bestand. Während der Verhütungsanwendung (Spermienzahl <1 Million/ml) beschrieben die Teilnehmenden eine signifikant verbesserte sexuelle Zufriedenheit. Zudem berichteten 59% von einem gesteigerten Selbstwertgefühl, während 55% Ängste äußerten, dass die Methode möglicherweise eine tägliche Verhütung nicht zuverlässig sicherstelle. Trotz dieser Bedenken wurde eine hohe Gesamtzufriedenheit festgestellt und 100% der Teilnehmenden würden die Methode weiterempfehlen.

Fazit

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Wirksamkeit und mögliche Nebenwirkungen der TMC in größeren Studien untersucht werden müssen. Langzeitstudien mit größeren Stichproben fehlen noch, um die Methode mit anderen Verhütungsmitteln zu vergleichen und mögliche Nebenwirkungen zu identifizieren. Ob der künstliche Kryptorchismus das Hodenkarzinomrisiko auch postpubertär erhöht, ist derzeit unklar. Aufgrund der begrenzten Studienlage sollte interessierten Patienten daher momentan von der Anwendung abgeraten werden. ■

Autorin:
Dr. Tatjana Heisinger-Heidler
Universitätsklinik für Urologie und Andrologie
Medizinische Universität Innsbruck
E-Mail: tatjana.heisinger@tirol-kliniken.at

■06

Quelle:

Joubert S et al.: Thermal male contraception: a study of users' motivation, experience, and satisfaction. *Andrology* 2022; 10(8): 1500-10

Erhöht antioxidative Therapie die Schwangerschaftsrate?

Oxidativer Stress (OS) im Ejakulat ist als potenzieller mitwirkender Faktor bei Infertilität anerkannt. In einer Metaanalyse wurde die Auswirkung der antioxidativen Therapie (AOX) bei infertilen Patienten auf spontane Schwangerschaften und wesentliche Spermogrammparameter beurteilt. Insgesamt wurden 45 RCT-Studien mit 4332 Patienten bewertet.



C. Mair, Innsbruck

OS entsteht aus Radikalen, die durch äußere Faktoren vermehrt werden können, wie etwa Rauchen oder Alkohol. Auch Varikozelen erhöhen den OS, wodurch die Sanierung von Varikozelen erfolgen sollte. Postoperativ kann eine AOX das Spermogramm weiter verbessern. Ziel der AOX ist, ein Gleichgewicht zwischen Radikalen und Antioxidanzien herzustellen.

OS entsteht aus Radikalen, die durch äußere Faktoren vermehrt werden können, wie etwa Rauchen oder Alkohol. Auch Varikozelen erhöhen den OS, wodurch die Sanierung von Varikozelen erfolgen sollte. Postoperativ kann eine AOX das Spermogramm weiter verbessern. Ziel der AOX ist, ein Gleichgewicht zwischen Radikalen und Antioxidanzien herzustellen.

In der Metaanalyse wurde die AOX als Supplement mit einem oder mehreren Inhaltsstoffen definiert, welche rezeptfrei erhältlich sind und einen nachgewiesenen antioxidativen Effekt haben (Karotine, Vitamin C, Vitamin E, Carnitine, Selen, Zink, u. a.), jedoch legten sich die Autoren hier nicht auf ein Präparat, eine Dosierung oder eine Dauer der Therapie fest.

Das Ergebnis der Metaanalyse zeigte, dass die Schwangerschaftsrate unter der AOX fast verdoppelt werden konnte. Die Motilität und die Konzentration konnten um 56% bzw. 55% erhöht werden. Die Autoren schlussfolgerten, dass die vorliegende Analyse den Grad der Evidenz für eine Empfehlung der Anwendung von AOX bei männlicher Infertilität zur Steigerung der Rate an spontanen Schwangerschaften und Verbesserung der konventionellen Spermienpara-

meter erhöht. Weitere Studien sind jedoch notwendig, um die Auswirkungen von AOX auf die Lebendgeburtenrate, die Fehlgeburtenrate und die SDF zu untersuchen.

Fazit

In den aktuellen Leitlinien wird der generelle Einsatz von AOX aufgrund der Heterogenität der Daten nicht empfohlen. Trotzdem ist die AOX bei Infertilität weit verbreitet, obwohl es derzeit wenig Evidenz gibt und keine entsprechende Leitlinie bzgl. Präparat oder Dauer der Therapie. Eine Lösung wäre die Therapie idiopathischer Infertilität mittels AOX bei erhöhten Gesamtwerten im Spermogramm. So könnten jene Patienten herausgefiltert werden, die von einer Therapie wahrscheinlich am meisten profitieren. Klar ist, dass weitere Studien folgen müssen, um genaue Präparate, Dosierungen und die Dauer der Therapie zu definieren. ■

Autorin:

Dr. Claudia Mair

Universitätsklinik für Urologie und Andrologie
Medizinische Universität Innsbruck
E-Mail: claudia.mair@tirol-kliniken.at

■06

Quelle:

Agarwal A et al.: Impact of antioxidant therapy on natural pregnancy outcomes and semen parameters in infertile men: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Mens Health* 2023; 41(1): 14-48

Infektiologie

Gepotidacin, ein neues orales Antibiotikum zur Behandlung unkomplizierter Harnwegsinfektionen

Harnwegsinfektionen sind weltweit die häufigsten bakteriellen Infekte und werden oft empirisch mit Antibiotika behandelt. Zunehmende Antibiotikaresistenzen erschweren jedoch die Therapie, was die Notwendigkeit neuer, wirksamer Medikamente gegen häufige Uropathogene unterstreicht. Die vielversprechenden Phase-III-Studien-Ergebnisse des neuen Gyrasehemmers Gepotidacin bieten Hoffnung auf eine neue orale



T. Heisinger-Heidler, Innsbruck

Harnwegsinfektionen sind weltweit die häufigsten bakteriellen Infekte und werden oft empirisch mit Antibiotika behandelt. Zunehmende Antibiotikaresistenzen erschweren jedoch die Therapie, was die Notwendigkeit neuer, wirksamer Medikamente gegen häufige Uropathogene unterstreicht. Die vielversprechenden Phase-III-Studien-Ergebnisse des neuen Gyrasehemmers Gepotidacin bieten Hoffnung auf eine neue orale

Therapie für unkomplizierte Harnwegsinfektionen. Das entwickelte Triazaacenaphthylen-Antibiotikum wirkt bakterizid, indem es zwei Typ-II-Topoisomeraseenzyme (DNA-Gyrase und Topoisomerase IV) hemmt und damit die DNA-Replikation der Bakterien blockiert. Es wirkt gegen das häufigste Uropathogen *Escherichia coli* (einschließlich resistenter Stämme) sowie u. a. gegen *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* oder *Staphylococcus saprophyticus*.

In den zwei doppelt verblindeten „Double-dummy“-Phase-III-RCT-Nichtunterlegenheitsstudien EAGLE-2 und EAGLE-3 wurden rund 3100 Teilnehmende aus 219 Zentren in 15 Ländern eingeschlossen. Sie erhielten Gepotidacin 1500 mg oder Nitrofurantoin 100 mg zweimal täglich für 5 Tage. Der primäre Endpunkt war der therapeutische Erfolg nach 10–13 Tagen („test-of-cure visit“), definiert als vollständige Symptomauflösung und Reduzierung der relevanten Uropathogene auf $<10^3$ KBE/ml ohne weitere antimikrobielle Behandlung. Diese Definition entsprach den neuesten und strengeren Empfehlungen der FDA (Federal Drug Administration) und der EMA (European Medicines Agency). Teilnehmende mit fehlenden Daten wurden nicht ausgeschlossen, sondern als therapeutischer Misserfolg gewertet. Die Studien wurden nach einer Interimsanalyse vorzeitig beendet, da Gepotidacin in beiden Studien Nitrofurantoin nicht unterlegen und in EAGLE-3 mit einem therapeutischen Erfolg von 58,5% gegenüber 43,6% überlegen war. Die häufigste Nebenwirkung der Gepotidacin-Gruppe war Diarrhö (bei 14% in EAGLE-2, bei 18% in EAGLE-3) in meist milder oder moderater Ausprägung.

Einschränkungen der Studien sind hinsichtlich Repräsentativität der Population gemäß den Empfehlungen der FDA und der EMA, der Validität des Bewertungssystems für Symptome und der geringen Anzahl historisch unterrepräsentierter Gruppen auszusprechen.

Fazit

Insgesamt zeigen die Studien, dass Gepotidacin ein effektives und sicheres orales Antibiotikum für unkomplizierte Harnwegsinfektionen ist, insbesondere bei bestehenden Resistenzen oder Unverträglichkeiten gegenüber Erstlinientherapien. Eine baldige Zulassung wird aufgrund der positiven Studienergebnisse erwartet. ■

Autorin:
Dr. Tatjana Heisinger-Heidler
Universitätsklinik für Urologie und Andrologie
Medizinische Universität Innsbruck
E-Mail: tatjana.heisinger@tirol-kliniken.at

■06

Quelle:

Wagenlehner F et al.: Oral gepotidacin versus nitrofurantoin in patients with uncomplicated urinary tract infection (EAGLE-2 and EAGLE-3): two randomised, controlled, double-blind, double-dummy, phase 3, non-inferiority trials. Lancet 2024; 403(10428): 741-55

Prostatakarzinom

Verlängertes Überleben unter Enzalutamid bei biochemisch rezidivierendem Prostatakarzinom

In die EMBARK-Studie wurden Patienten mit biochemisch rezidivierendem Prostatakarzinom eingeschlossen, die ein hohes Risiko für das Fortschreiten der Erkrankung hatten. Die PSA-Verdopplungszeit dieser Patienten lag bei 9 Monaten oder weniger. Die Studienteilnehmer wurden randomisiert und erhielten entweder Enzalutamid 160 mg täglich plus Leuprorelin alle 12 Wochen (Kombinationsgruppe), Placebo plus Leuprorelin (Leuprorelin-Gruppe) oder eine Monotherapie mit Enzalutamid. Der primäre Endpunkt dieser Studie war das metastasenfremie Überleben (MFS).

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 60,7 Monaten zeigte die



G. Giannini, Innsbruck

Kombination aus Enzalutamid und Leuprorelin eine signifikante Verlängerung des metastasenfremie Überlebens im Vergleich zu Leuprorelin allein. Die MFS-Rate nach fünf Jahren betrug 87,3% in der Kombinationsgruppe, 71,4% in der Leuprorelin-Gruppe und 80,0% in der Monotherapiegruppe (Abb. 1). Das Risiko für Metastasen oder Tod war in der Kombinationsgruppe um 58% (HR: 0,42; 95% CI: 0,30–0,61) und in der Monotherapiegruppe um 37% (HR: 0,63; 95% CI: 0,46–0,87) geringer als in der Leuprorelin-Gruppe. Die Lebensqualität blieb in allen Gruppen weitgehend gleich, ohne wesentliche Unterschiede bei den berichteten Nebenwirkungen.

Fazit

Die EMBARK-Studie zeigte, dass Enzalutamid, sowohl in Kombination mit Leuprorelin als auch als Monotherapie, das MFS bei Patienten mit hohem Risiko für ein biochemisches Rezidiv signifikant verlängerte. Die Behandlung war sicher und gut verträglich, ohne dass neue Sicherheitsbedenken auftraten. Diese Ergebnisse unterstützen die Anwendung von Enzalutamid als effektive Therapieoption für Patienten mit hohem Risiko für Krankheitsprogression nach initialer Prostatakrebsbehandlung. ■

Autorin:
Dr. Giulia Giannini
Universitätsklinik für Urologie und Andrologie
Medizinische Universität Innsbruck
E-Mail: giulia.giannini@tirol-kliniken.at

■06

Quelle:

Freedland SJ et al.: Improved outcomes with enzalutamide in biochemically recurrent prostate cancer. N Engl J Med 2023; 389(16): 1453-65

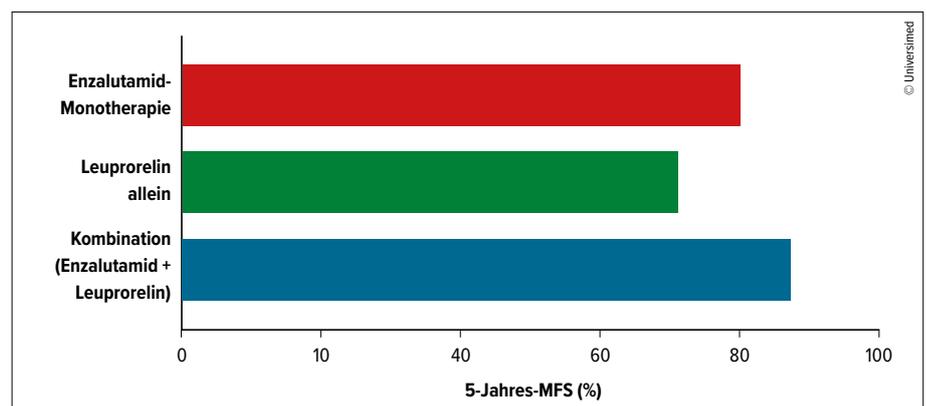


Abb. 1: EMBARK-Studie: metastasenfremies 5-Jahres-Überleben (MFS)

Liquid Biopsy als diagnostisches Tool für klinisch signifikante Prostatakarzinome

Das Prostatakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung und die dritthäufigste Krebstodesursache weltweit bei Männern. Im frühen Stadium bleibt die Erkrankung häufig asymptomatisch, weshalb Männern in Österreich ab 45 Jahren ein PSA-Screening empfohlen wird. Zur Diagnosesicherung ist eine Prostatastanzbiopsie erforderlich. Die relativ geringe Spezifität des PSA-Screenings führt dabei zu unnötigen Biopsien mit Blutungs- und Infektionsrisiko und zur Detektion von Low-Grade-Tumoren (GG 1) mit der Gefahr der Übertherapie.



F. Melchior, Innsbruck

Robinson et al. untersuchten in ihrem Review die Performance verschiedener vom NCCN (National Comprehensive Cancer Network) empfohlener Biomarker in Bezug auf Spezifität, Sensitivität, positiven Prädiktivwert (PPV), negativen Prädiktivwert und klinische Parameter (Anzahl vermiedener Biopsien, nicht detektierte Karzinome mit GG ≥2). Dabei griffen sie auf Literatur aus dem Zeitraum 2015–2023 zu sechs Biomarkerassays im Blut oder Urin zurück (PHI, 4Kscore, MPS, SelectMDx, IsoPSA und EPI) zurück. In den untersuchten Studien wurden alle Biomarker sekundär nach auffälli-

ger PSA-Messung angewendet, wobei sich alle Patienten unabhängig vom Ergebnis des Biomarkertests einer Biopsie unterzogen.

Die Untersuchung von Blut- und Urinbiomarkern zur Detektion von klinisch signifikanten Prostatakarzinomen zeigte vielversprechende Ergebnisse. Die verschiedenen Biomarker erreichten dabei eine Spezifität von 15–50% bei einer Sensitivität von 90–95% für Karzinome GG ≥2. Klinisch betrachtet könnte durch sekundäre Biomarkertests bei auffälligem PSA rund ein Drittel aller unnötigen Biopsien vermieden werden.

Fazit

Die Forschung zu urin- und blutbasierten Biomarkern zeigt, dass nichtinvasive Verfahren bei gleichbleibender Sensitivität in Bezug auf klinisch signifikante Prostatakarzinome die Zahl unnötiger Biopsien signifikant senken können. Die Kombination dieser Assays untereinander oder mit weiterführender bildgebender Diagnostik, insbesondere mit der multiparametrischen Magnetresonanztomografie (mpMRT), könnte den diagnostischen Algorithmus in Zukunft noch weiter verbessern. ■

Autor:

Dr. Felix Melchior

Universitätsklinik für Urologie und Andrologie

Medizinische Universität Innsbruck

E-Mail: felix.melchior@tirol-kliniken.at

■06

Quelle:

Robinson HS et al.: Evaluation of blood and urine based biomarkers for detection of clinically-significant prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis 2024; doi: 10.1038/s41391-024-00840-0

CONTACT-02-Studie: ein Paradigmenwechsel in der Behandlung von mCRPC

Der ASCO-GU-Kongress 2024 lenkte die Aufmerksamkeit vermehrt auf die CONTACT-02-Studie. Es handelt sich dabei um eine Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit von Cabozantinib plus Atezolizumab im Vergleich zur Zweitlinie neuartige Hormontherapie (NHT) bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) untersuchte. Die Studie adressiert den dringenden Bedarf an effektiven Therapien für die Patientengruppe mit eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten, besonders für Patienten mit viszeralen Metastasen. Die COMET-1-Studie untersuchte bereits die Auswirkungen der Therapie mit Cabozantinib bei mCRPC-Patienten. Hier konnten Vorteile bei Lebermetastasen beobachtet werden.



© Tiroler Kliniken

N. Artamonova, Innsbruck

In der CONTACT-02-Studie wurden 507 Patienten randomisiert, die entweder

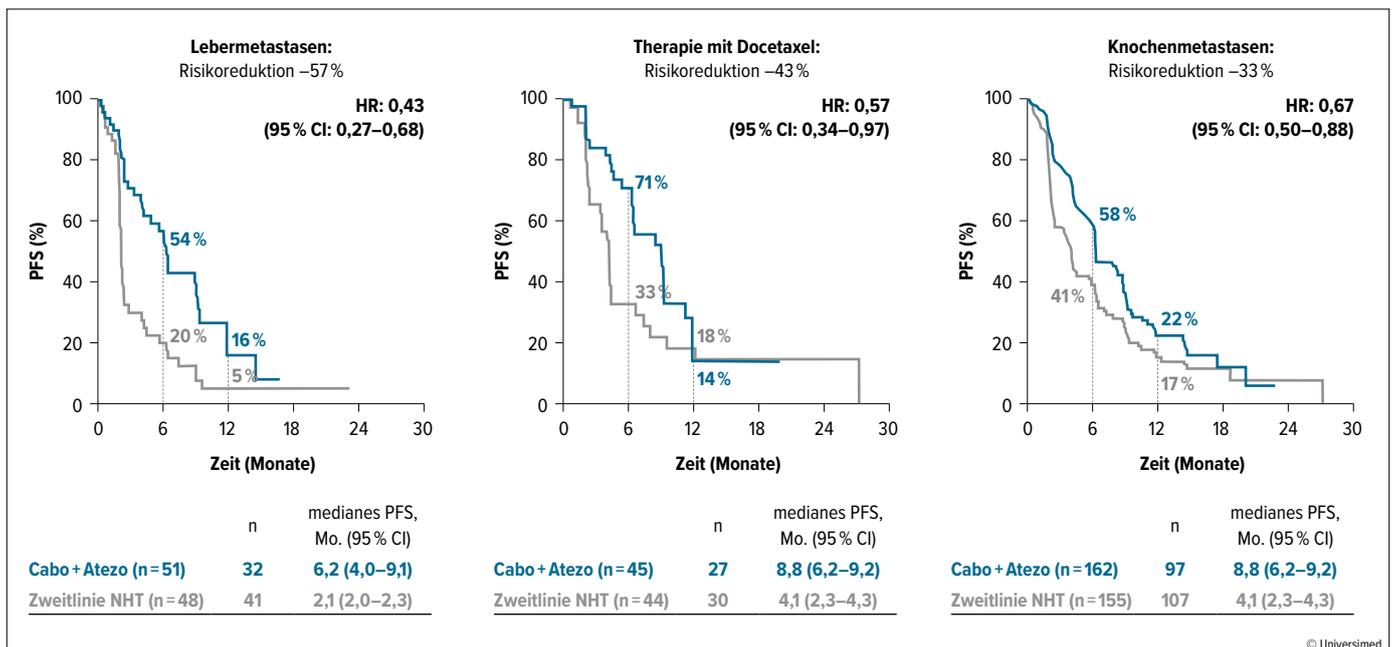


Abb. 2: Progressionsfreies Überleben als einer der primären Endpunkte der CONTACT-02-Studie (nach Agarwal A et al. 2024)

die Kombination aus Cabozantinib und Atezolizumab oder eine Therapie mit Abirateron/Prednison oder Enzalutamid erhielten. Primäre Endpunkte waren das progressionsfreie (PFS) und das Gesamtüberleben.

Die Analyse zeigte eine 35%ige Risikoreduktion durch die Kombination Cabozantinib-Atezolizumab in der Progression der Erkrankung oder für Tod im Vergleich zur Kontrollgruppe (HR: 0,65). Bemerkenswert sind eine 57%ige Reduktion des Progressions- oder Sterberisikos (HR: 0,43) und eine dreifache Verlängerung des mittleren PFS von zwei auf sechs Monate bei Patienten mit Lebermetastasen (Abb. 2). Ebenso erlebten Patienten mit einer vorherigen Docetaxel-Therapie eine doppelte Verlängerung des PFS mit einer 43%igen Risikoreduktion der Erkrankungsprogression.

Fazit

Insbesondere bei Patienten mit Lebermetastasen, die typischerweise eine aggressivere Krankheitsbiologie aufweisen, zeigte die Cabozantinib-Atezolizumab-Kombination durchgängig signifikante Vorteile. Die Gesamtüberlebensdaten, obwohl noch unreif bei 49%, zeigten ebenfalls einen Trend zugunsten der Cabozantinib-Atezolizumab-Kombination (HR: 0,79).

Trotz der Vorteile, die eine Chemotherapie bringt, zeigen "real-world"-Ergebnisse, dass viele mCRPC-Patienten auf Grund der damit verbundenen Toxizität keine Chemotherapie erhalten. Zudem fehlen vergleichbare Daten aus randomisierten Studien, die die Ergebnisse einer Chemotherapie im Vergleich zu einer NHT nach dem Versagen der ersten NHT bewerten. Frühere Studien zeigen ebenfalls, dass eine Zweitlinien-NHT die häufigste Behandlungssequenz ist, da sie im Vergleich zu einer Chemotherapie, von Patienten bevorzugt wird. Die CONTACT-02-Studie stellt daher eine praktikable Alternative dar und bietet eine Kombinationstherapie, die nicht nur wirksam, sondern auch gut verträglich ist. Die Studiendaten stellen einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung von mCRPC dar, insbesondere für Patienten mit Hochrisikofaktoren wie Lebermetastasen. Die Kombination aus Cabozantinib und Atezolizumab hat das Potenzial, eine kritische Lücke in der aktuellen Behandlungslage zu schließen und eine neue Option

für Patienten zu bieten, die unter einer vorherigen neuartigen hormonellen Therapie fortgeschritten sind. ■

Autorin:

Dr. Nastasiia Artamonova

Universitätsklinik für Urologie und Andrologie

Medizinische Universität Innsbruck

E-Mail: nastasiia.artamonova@tirol-kliniken.at

■06

Quelle:

Agarwal N et al.: CONTACT-02: phase 3 study of cabozantinib (C) plus atezolizumab (A) vs second novel hormonal therapy (NHT) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Future Oncol* 2022; 18(10): 1185-98

Urothelkarzinom

Intravesikale Therapie mittels Gemcitabin/Docetaxel bei nicht muskelinvasivem Intermediate-Risk-NMIBC

Ian McElree präsentierte eine retrospektive, monozentrische Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit einer sequenziellen intravesikalen Therapie mit Gemcitabin und Docetaxel bei Patienten mit nicht muskelinvasivem Blasenkarzinom (NMIBC) mit intermediärem Risiko untersuchte. Die adjuvante intravesikale Therapie bei Intermediate-Risk-Blasenkarzinomen reduziert das Progressionsrisiko sowie das Rezidivrisiko und stellt den Goldstandard der Therapie dar. Während die intravesikale Gemcitabin/Docetaxel-Therapie bei High-Risk-NMIBC-Patienten effektiv und gut tolerierbar zu sein scheint, fehlen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit Intermediate-Risk-NMIBC.

Die Studie umfasste 77 Patienten mit einem medianen Follow-up von 26 Monaten. Eingeschlossen wurden sowohl therapie-naive als auch therapierefraktäre Patienten (43% mit vorheriger intravesikaler Therapie [BCG, Mitomycin-Monotherapie, Docetaxel-Monotherapie] und 57% therapie-naive Patienten). Teilnehmende erhielten über einen Zeitraum von 6 Wochen intravesikale Instillationen mittels 1g Gemcitabin und 37,5mg Docetaxel als In-

duktionszyklus mit anschließenden monatlichen Erhaltungszyklen für zwei Jahre. Die Therapie wurde bis zum Auftreten eines Rezidivs fortgeführt. Der primäre Endpunkt war das rezidivfreie Überleben (RFS), definiert als die Zeit vom Beginn der intravesikalen Therapie bis zum Nachweis eines Krankheitsrezidivs.

In der Gesamtkohorte lag das rezidivfreie 2-Jahres-Überleben bei 71%. Die therapie-naiven Patienten hatten im Vergleich zur Kohorte der vortherapierten Patienten ein längeres rezidivfreies Überleben ($p=0,04$). Bei drei Patienten wurden im Rahmen der uroonkologischen Nachsorgeuntersuchungen High-Grade-Rezidive detektiert.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen traten bei 38% der Teilnehmenden auf (vorrangig Grad-1-2-Nebenwirkungen; eine >Grad-3-Nebenwirkung trat auf). Zu den häufigsten Symptomen zählten Harn-drang (10%), Blasenentnesmen (9%) und Harnwegsinfektionen (5%).

Fazit

Die sequenzielle Therapie mit Gemcitabin und Docetaxel stellt eine effektive und sichere Behandlungsoption für Patienten mit Intermediate-Risk-NMIBC dar – sowohl für therapie-naive als auch für vortherapierte Patienten. Diese gut verträgliche Behandlung könnte eine Alternative zu den aktuellen Standardtherapien darstellen. Weitere prospektive Studien sind hierfür notwendig. ■

Autorin:

Dr. Antonia Partl

Universitätsklinik für Urologie und Andrologie

Medizinische Universität Innsbruck

E-Mail: antonia.partl@tirol-kliniken.at

■06

Quelle:

McElree IM et al.: Sequential intravesical gemcitabine and docetaxel for treatment-naïve and previously treated intermediate-risk nonmuscle invasive bladder cancer. *Urol Oncol* 2023; 41(12): 485.e1-7



A. Partl, Innsbruck

© Robert Schöber



Bayerisch-Österreichische Tagung (ÖBAY) 2024 2.–4. März, München

Einblicke in die Rolle von „large language models“ in der urologischen Bildung

Die rasante Entwicklung der künstlichen Intelligenz (KI) hat auch das Feld der Medizin erfasst. In einer vergleichenden Analyse wurden große Sprachmodelle wie ChatGPT und Bing AI anhand des In-Service-Assessments 2022 (ISA) des European Board of Urology (EBU) getestet. Die Modelle erzielten beeindruckende Ergebnisse, wiesen aber einige verbesserungswürdige Schwächen auf.

In den letzten Jahrzehnten hat die rapide Entwicklung der KI zahlreiche Aspekte des täglichen Lebens und der Wissenschaft revolutioniert. Im Bereich der KI stellen „large language models“ (LLM) eine besondere Untergruppe dar, die sich durch ihre tiefgreifende Lernkapazität, bekannt als „deep learning“, auszeichnet. Diese Modelle basieren auf neuronalen Netzwerken, bestehend aus Millionen oder Milliarden von einzelnen künstlichen Neuronen, die in Schichten angeordnet und miteinander verbunden sind. Jedes Neuron führt einfache Berechnungen durch, wie das Gewichten von Eingabedaten und die Anwendung einer Aktivierungsfunktion. Wenn diese Neuronen jedoch miteinander interagieren, entsteht eine emergente Intelligenz. Das Netzwerk ist dann analog zum

menschlichen Gehirn in der Lage, komplexe Aufgaben wie Bilderkennung, Sprachverarbeitung oder sogar autonome Fahrzeugsteuerung zu bewältigen.^{1,2} LLM werden mithilfe umfangreicher Datensätze trainiert, die aus verschiedenen öffentlichen Quellen stammen. Dadurch können sie kontextuell relevante und kohärente Antworten auf Anfragen in natürlicher Sprache generieren. KI-Chatbots kommunizieren mit Menschen, indem sie die Bedeutung ihrer Anfragen interpretieren und entsprechende Antworten liefern.^{1,3}

Die interaktiven Fähigkeiten von LLM haben das Interesse von Ärzten und Forschern geweckt, insbesondere hinsichtlich ihrer potenziellen Anwendungen in der medizinischen Information und Bildung. Derzeit gibt es jedoch nur begrenzte veröf-

fentlichte Daten zur Wirksamkeit von LLM in der medizinischen Ausbildung und ihrer Leistung bei medizinischen Prüfungen, insbesondere im Bereich der Urologie. In unseren Vergleichsanalysen haben wir die Präzision, Verlässlichkeit und Leistungsfähigkeit dreier LLM in der Beantwortung von Prüfungsfragen aus verschiedenen urologischen Teilgebieten beurteilt.^{4,5}

Studiendesign

ChatGPT-3.5, ChatGPT-4 und Bing AI wurden im August 2023 in zwei Testphasen mit jeweils mindestens 48 Stunden Abstand mittels 100 Multiple-Choice-Fragen (MCQ) aus dem „In-Service-Assessment“ (ISA) 2022 des European Board of Urology (EBU) geprüft. Im Falle von diver-

KEYPOINTS

- Mit Fehlerquoten zwischen 19% und 42% erreichen die aktuellen LLM derzeit kein zufriedenstellendes Ergebnis in Bezug auf die erfolgreiche Integration in die medizinische Ausbildung.
- Künstliche Intelligenz (KI) hat ein enormes Potenzial im Bereich Bildung und Gesundheitswesen.
- KI-Technologie befindet sich noch in den Kinderschuhen.
- Die Entwicklung von KI, insbesondere in sensiblen Bereichen der Medizin, erfordert sorgfältige Planung, rigorose Tests und kontinuierliche Verfeinerung.
- Ethische Überlegungen, Datenschutz und Systemzuverlässigkeit sind von entscheidender Bedeutung.
- In naher Zukunft wird dennoch der Wechsel vom traditionellen Lehrbuch hin zu großen Sprachmodellen zur Wissensvermittlung stattfinden.

gierenden Antworten wurde eine zusätzliche Konsensfindungsrunde eingeführt, um definitive Antworten zu bestimmen.

Der primäre Endpunkt umfasste die Anzahl an korrekt beantworteten Fragen („rate of correct answers“; RoCA). Zudem wurde die Konsistenz der LLM-Antworten über zwei Testphasen analysiert sowie die Leistung der LLM bei Fragen unterschiedlicher Komplexität beurteilt. Die Bestehensgrenze von 61% aus dem schriftlichen EBU-Examen des Jahres 2022 wurde als maßgebliche Benchmark herangezogen. Die 100 MCQ wurden anhand der Antwortmuster von 727 Prüflingen des ISA 2022, basierend auf ihrer Genauigkeitsverteilung, in vier Komplexitätsquartile (Q1–Q4) kategorisiert. Der mediane RoCA-Score der Prüflinge betrug 72,1% (Interquartilsbereich; IQR: 54,5–84,4). Zehn Wochen nach der initialen Konsensphase wurde eine vierte Testrunde zur Evaluierung eines möglichen Wissenszuwachses durchgeführt.

Die Sprachmodelle

- ChatGPT-3.5: ist ein hochmodernes KI-Sprachmodell, das von OpenAI entwickelt und im November 2022 eingeführt wurde. Es wurde auf umfangreichen Daten trainiert, um Fragen zu beantworten, Informationen bereitzustellen und sich an vielfältigen Textkonversationen zu beteiligen. Das Wissen von ChatGPT-3.5 ist auf Informationen beschränkt, die bis zu seinem Trainingsstichtag im September 2021 verfügbar waren.
- ChatGPT-4: wurde im März 2023 veröffentlicht und stellt eine Weiterentwicklung seines Vorgängers dar, mit verbesserten Fähigkeiten im Verständnis von Kontexten und bei der Generierung kohärenter Antworten. Ein herausragendes Merkmal von ChatGPT-4 ist seine Fähigkeit, aktuelle Informationen aus Internetsuchmaschinen abzurufen, was es von seinem Vorgänger unterscheidet.
- Bing AI: wurde von Microsoft in Zusammenarbeit mit OpenAI entwickelt und im Februar 2023 eingeführt. Es kombiniert das ChatGPT-4-LLM von OpenAI mit Microsofts Prometheus-Suchwerkzeug. Es verwendet eine transformerbasierte semantische „ranking engine“ für das kontextuelle Verständnis und wird ständig durch das KI-Modell verbessert. Besonders hervorzuheben ist, dass Bing AI Informationsquellen eindeutig zitiert und Echtzeitdaten aus Internetsuchmaschinen abrufen.

Ergebnisse

Über die drei Testdurchgänge hinweg erzielte ChatGPT-3.5 eine RoCA von 58%, 62% und 59%. ChatGPT-4 hingegen erreichte 63%, 77% und 77%, während Bing AI mit 81%, 73% und 77% abschnitt ($p \leq 0,010$ in jeder Runde; Abb. 1).⁴

Die Übereinstimmungsraten zwischen der ersten und zweiten Runde lagen für ChatGPT-3.5 bei 84% ($\kappa = 0,67$, $p < 0,001$), für ChatGPT-4 bei 74% ($\kappa = 0,40$, $p < 0,001$) und für Bing AI bei 76% ($\kappa = 0,33$, $p < 0,001$). Die Stärke der Übereinstimmung wird dabei wie folgt klassifiziert: schwach ($\kappa < 0,3$), moderat ($\kappa = 0,3-0,6$) und stark ($\kappa > 0,6$).⁴

Alle LLM demonstrierten eine inverse Korrelation zwischen den erzielten RoCA-Werten und der Komplexität der Fragen, wobei bei anspruchsvolleren Fragen eine statistisch signifikante Abnahme der Leistung festgestellt wurde ($p < 0,001$, Tab. 1).⁴

Durch die Aufschlüsselung der Fragen in verschiedene Themengebiete wurden erhebliche Wissensunterschiede sichtbar (Tab. 2).⁵ Die 4. Testrunde, die 10 Wochen nach der Konsensrunde erfolgte, ergab keine signifikante Verbesserung in der Leistung der Modelle.⁴

Diskussion und Ausblick

Die Studien verdeutlichen, dass große Sprachmodelle wie ChatGPT-4 und Bing AI bereits jetzt in der Lage sind, Prüfungen im Bereich der Urologie zu bestehen. Dennoch erreichen die LLM derzeit mit Fehlerquoten von 19% bis 42% nicht das erforderliche Niveau.

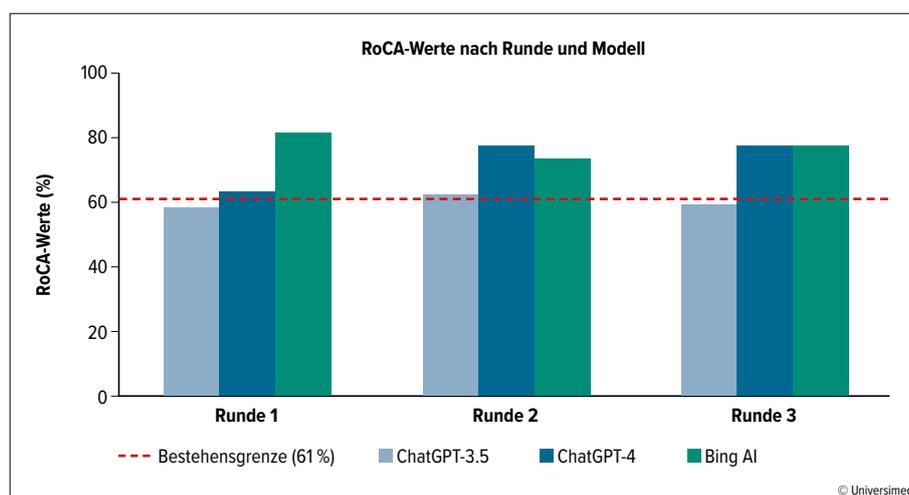


Abb. 1: Prozentual richtige Antworten (RoCA = „rate of correct answers“) pro Fragerunde (nach Kollitsch L et al. 2024)⁴

LLM	Gesamt	Q1	Q2	Q3	Q4	p-Wert
ChatGPT-3.5	59 (59%)	80 (80%)	60 (60%)	72 (72%)	24 (24%)	< 0,001
ChatGPT-4	77 (77%)	100 (100%)	88 (88%)	88 (88%)	32 (32%)	< 0,001
Bing AI	77 (77%)	92 (92%)	88 (88%)	92 (92%)	36 (36%)	< 0,001

Q1: 25 am häufigsten richtig beantwortete einfachste Fragen
Q4: 25 am seltensten richtig beantwortete schwierigste Fragen

Tab. 1: Schwierigkeitsgrade entsprechen den vier Quartilen der RoCA der 100 Fragen der ISA 2022 basierend auf den Antworten von 727 Prüfungsteilnehmer:innen (nach Kollitsch L et al. 2024)⁴

derliche Niveau an urologischem Verständnis für eine effektive Ausbildung. Dies verdeutlicht, dass die Modelle, obwohl sie teilweise beeindruckende Leistungen erbringen, noch nicht die Genauigkeit und Zuverlässigkeit bieten, die in der medizinischen Ausbildung und Praxis erforderlich sind. Besonders komplexe Fragen stellen eine erhebliche Herausforderung dar und führen zu einem signifikanten Leistungsabfall der Modelle. Die erheblichen Wissensunterschiede auf den verschiedenen Themenuntergebieten unterstreichen die Notwendigkeit einer gezielten Weiterentwicklung und Schulung der Modelle, um ihre Leistung über alle Themen hinweg zu verbessern. Weiters bieten die Ergebnisse wichtige Einblicke in die aktuelle Einschränkung der adaptiven Lernfähigkeit von LLM, da sie ausschließlich aus ihren ursprünglichen Trainingsdaten Antworten generieren können. Dies betont die Bedeutung fortlaufender Updates, kontinuierlichen Trainings und aktiver Wartung von LLM, damit sie als zuverlässige Werkzeuge für den Erwerb medizinischen Wissens dienen können.

Betrachtet man die Ergebnisse anderer rezent veröffentlichter Studien, in denen LLM zu verschiedenen medizinischen Prüfungen befragt wurden, lassen sich folgende Schlüsselfaktoren definieren, die die Leistung von LLM beeinflussen:

1. Umfang der Trainingsdaten: Modelle, die mittels umfassender medizinischer Literatur und Ressourcen trainiert wurden, zeigen eine überlegene Leistung (z. B. „Med PaLM-2“ oder „UroChat“).⁶⁻¹²
2. Fragenkomplexität: Einfache Fragen führen zu höheren Genauigkeitsraten, während komplexe, nuancierte Fragen größere Herausforderungen darstellen.^{6, 10, 12-21}
3. Mehrsprachigkeit: Die Qualität der Leistung in anderen Sprachen als Englisch variiert.^{8, 12, 13, 20}
4. Spezifisches medizinisches Wissen: Die Leistung variiert erheblich, wenn spezifisches Wissen in Unterbereichen erforderlich ist.^{9, 10, 12, 14-16, 19, 22, 23}
5. Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit: Es ist wichtig, die Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit der generierten Antworten kritisch zu bewerten und weiter zu erforschen, um die Verbreitung von Fehlinformationen zu vermeiden.^{9, 14, 17, 18, 23}

Zukünftig hätte KI das Potenzial, viel Zeit zu sparen, indem sie personalisierte Lernerfahrungen anbieten könnte, die an individuelle Stile und Geschwindigkeiten angepasst sind. Darüber hinaus könnte sie beim Navigieren durch umfangreiche medizinische Literatur behilflich sein. Sie

könnte den Wissenserwerb erleichtern und beschleunigen und für die Erstellung von Lernmaterialien oder Bildungspräsentationen nützlich sein. Diese gesteigerte Effizienz würde es medizinischen Fachkräften ermöglichen, sich mehr auf das Verständnis und die Anwendung von Wissen zu konzentrieren, anstatt viel Zeit mit der Informationsbeschaffung zu verbringen. Unumgänglich ist aber eine spezialisierte, zugeschnittene medizinische Ausbildung der LLM, bevor diese Werkzeuge zuverlässig zur Aneignung von fachspezifischem Wissen empfohlen und effektiv in die medizinische Ausbildung integriert werden können. Die zu erwartenden Vorteile sind beträchtlich, da LLM durch ihre Fähigkeit, umfangreiche Datenmengen schnell zu verarbeiten und relevante Informationen bereitzustellen, die Lernprozesse von Medizinstudenten und Fachkräften erheblich verbessern könnten. Gleichzeitig müssen aber ethische Überlegungen, die Sicherstellung der Qualität der bereitgestellten Informationen und das rationale Denken hinter den von LLM generierten Antworten im Vordergrund stehen und weiter untersucht werden, um eine verantwortungsvolle und effektive Nutzung dieser Technologie gewährleisten zu können.

Studien zeigten, dass LLM im Vergleich zu anderen sozialen Medien wie TikTok, YouTube und Instagram eine zuverlässigere Quelle für medizinische Informationen zu sein scheinen.²⁴ In einer Querschnittsanalyse wurden Genauigkeit, Verständlichkeit und Anwendbarkeit der von vier verschiedenen LLM generierten Antworten in Bezug auf die fünf häufigsten Suchanfragen zu Prostata-, Blasen-, Nieren- und Hodenkrebs gemäß Google Trends bewertet.²⁵ Ihre Ergebnisse zeigen, dass KI-Chatbots zwar genaue und qualitativ hochwertige Antworten liefern können, die Verwendung komplexer

LLM	Onkologie (n = 35)	funktional/ BPS/Inkontinenz (n = 15)	Urolithiasis/ Infektion (n = 15)	pädiatrisch/ kongenital (n = 11)	gemischte Themen (n = 25)	p-Wert
ChatGPT-3.5 (Runde 1)	57,1%	42,9%	73,3%	81,8%	48,0%	0.174
ChatGPT-3.5 (Runde 2)	51,4%	50,0%	86,7%	90,9%	56,0%	0.030
ChatGPT-4 (Runde 1)	54,3%	42,9%	80,0%	90,9%	64,0%	0.058
ChatGPT-4 (Runde 2)	80,0%	57,1%	86,7%	100,0%	68,0%	0.074
Bing AI (Runde 1)	71,4%	78,6%	73,3%	100,0%	92,0%	0.123
Bing AI (Runde 2)	80,0%	42,9%	66,7%	90,9%	76,0%	0.049

Tab. 2: Prozentuale Verteilung der korrekten Antworten der einzelnen LLM, aufgeschlüsselt nach urologischen Themengebieten (May M et al. 2024)⁵

ORGOVYX®

Die
einzigste
orale ADT*Rasche, anhaltende Unterdrückung
von Testosteron ohne initialen Schub.¹

medizinischer Terminologie jedoch eine Herausforderung für Benutzer ohne medizinischen Hintergrund darstellen kann. Die Informationsqualität wurde mit 80% bewertet, ohne dass Fehlinformationen gemeldet wurden.

Bei einer Untersuchung zur aktuellen Nutzung von LLM unter Urolog:innen gaben 47,7% der befragten 456 Ärzt:innen an, ChatGPT oder andere LLM in ihrer akademischen Praxis zu verwenden.²⁶ Etwa 19,8% integrierten KI in ihre klinische Arbeit. Allerdings äußerten 62,2% ethische Bedenken, und 53% sahen Einschränkungen bei der Anwendung von ChatGPT. Häufig genannte Probleme waren Ungenauigkeiten, mangelnde Spezifität und variierende Antworten.²⁶

Die WHO hat einen ethischen Rahmen für die Nutzung von LLM im Gesundheitswesen und in der Medizin entwickelt, der festlegt, dass die Kontrolle des Menschen über medizinische Entscheidungen und die Autorität der Anbieter unter Verwendung gültiger Patienteninformationen entscheidend sind. Der Schutz der Datenprivatsphäre und die Einholung einer informierten Zustimmung sind ebenfalls unerlässlich. Öffentliche Konsultationen und Debatten, die ausreichende Informationen bieten, sollten jedem Entwurf oder Einsatz eines KI-Systems vorausgehen.²⁷ Wenn diese ethischen Standards eingehalten werden können und wenn LLM technisch verbessert oder so trainiert werden können, dass sie stets aktuelle und leitlinienkonforme medizinische Kenntnisse demonstrieren, wird die KI eine entscheidende Rolle in der Medizin und Urologie spielen. Es liegt ein spannender Weg vor uns und jeder Schritt bringt uns dem Ziel näher, das volle Leistungsvermögen der KI zu realisieren und es vor allem auch für uns gewinnbringend zu nutzen. ■

Autor:innen:

Dr. Lisa Maria Kollitsch

Priv.-Doz. Dr. Klaus Eredics

Abteilung für Urologie und Andrologie

Klinik Donaustadt, Wien

E-Mail: lisa.kollitsch@gesundheitsverbund.at

■06

Literatur:

1 Ray PP: IOTCPS 2023; 3: 121-54 2 Borchers M: Uro-News 2023; 10: 52-3 3 Eysenbach G et al.: JMIR Med Educ 2023; 9: doi: 10.2196/46885 4 Kollitsch L et al.: World J Urol 2024; 42(1): 20 5 May M et al.: Urol Int 2024; 108(4): 359-66 6 Ali R et al.: Neurosurgery 2023; 93(6): 1353-65 7 Azizoğlu M, Okur MH: doi.org/10.21203/rs.3.rs-3018641/v1 8 Lewandowski M et al.: Clin Exp Dermatol 2024; 49(7): 686-91 9 May M et al.: Eur Urol Oncol 2024; 7(1): 155-6 10 Moshirfar M et al.: Cureus 2023; 15(6): e40822 11 Oh N et al.: Ann Surg Treat Res 2023; 104(5): 269-73 12 Takagi S et al.: JMIR Med Educ 2023; 9: e48002 13 Alfertshofer M et al.: Ann Biomed Eng 2024; 52(6): 1542-5 14 Antaki F et al.: Ophthalmology Sci 2023; 3(4): 100324 15 Guerra GA et al.: World Neurosurg 2023; 179: e160-5 16 Hoch CC et al.: Eur Arch Otorhinolaryngolog 2023; 280(9): 4271-8 17 Huynh LM et al.: Urol Pract 2023; 10(4): 409-15 18 Kung TH et al.: PLOS Digit Health 2023; 2(2): e0000198 19 Saad A et al.: Surgeon 2023; 21(5): 263-6 20 Weng T-L et al.: J Chin Med Assoc 2023; 86(8): 762-6 21 May M et al.: Urology 2024; 183: 302-3 22 Suchman K et al.: Am J Gastroenterol 2023; 118(12): 2280-2 23 Thirunavukarasu AJ et al.: JMIR Med Educ 2023; 9: e46599 24 Teoh JY-C et al.: BJU Int 2021; 128(4): 397 25 Mushyev D et al.: Eur Urol 2024; 85(1): 13-6 26 Eppler M et al.: Eur Urol 2024; 85(2): 146-53 27 Harrer S et al.: EBioMedicine 2023; 90: 104512

▼ 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. Shore ND, et al. N Engl J Med. 2020;382(4):2187–2196.

2. Fragkoulis C, et al. Arab J Urol. 2021;19(4):460–463.

3. Fachinformation Orgovyx 120 mg Filmtabletten Stand 11-2023.

* 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



Digitalisierung in der Urologie

Rolle der KI bei Steinleiden: Ist dies die Zukunft?

Künstliche Intelligenz hat mittlerweile Einzug in die moderne Medizin gehalten. Von computergestützter Patientenselektion und -aufklärung, über die Diagnostik bis zu Therapiealgorithmen scheinen weitere Implementierungen hinsichtlich Patientenmonitoring, Forschung und Ausbildung nicht weit entfernt. Auch die Steintherapie kann hiervon profitieren.

Künstliche Intelligenz: Wer? Wie? Was? Wozu?

Die künstliche Intelligenz (KI) dient als Überbegriff für das Ausführen von Aufgaben, welche normalerweise menschliche Intelligenz erfordern. Hierunter fallen mitunter visuelle Wahrnehmung, Entscheidungsfindung sowie Spracherkennung und -übersetzung. Eine Untergruppe der KI stellt das maschinelle Lernen (ML) dar. Muster und Strukturen werden hierbei mittels erstellter Algorithmen in großen Datenmengen durch Computer erkannt und entsprechende Vorhersagen auf dieser Basis getroffen. Dem Computer (KI) wird hierbei ermöglicht, aus Erfahrungen zu lernen und sich zu verbessern.

Ein mittlerweile weitverbreitet genutztes, allgegenwärtiges und alltagstaugliches Beispiel hierfür ist die seit 2022 verfügbare Plattform ChatGPT des 2015 gegründeten Unternehmens OpenAI. Hierbei kann der Nutzer mit der KI im Sinne eines Chats in den Dialog treten, Fragen beantwortet bekommen und diverse Aufgaben an das System übertragen. Eine spezielle Methode des maschinellen Lernens ist das Deep Learning (DL), welches vielschichtige („tiefgehende“, daher „deep“) neuronale Netze verwendet, welche unterschiedliche Merkmale in den zugeführten Daten verarbeiten und erkennen. Deep Learning kann insbesondere bei großen Mengen unstrukturierter Daten (z. B. Bilder, Ton und Texte) besonders effektiv seine Aufgabe erfüllen.¹

Wo steht KI nun im medizinischen, speziell urologischen Kontext?

In jüngster Zeit hat KI einen explosionsartigen Anstieg an Investitionen und Anwendungen in der modernen Medizin erlebt. Hierzu findet man insbesondere im letzten Jahrzehnt ein exponentielles Wachstum wissenschaftlicher Veröffentlichungen, allein im Kontext zur Urolithiasis.² Die Unmengen an Daten, welche aus einer elektronischen Patientenakte erhoben werden, können beispielsweise für computergestützte Vorhersagen genutzt werden und somit zu einer Optimierung der Patientenversorgung beitragen.

Augmented Reality (AR) mit KI-gestützten Bildüberlagerungen wird bereits sowohl in der Roboterchirurgie als auch in der Patientenaufklärung und Lehre in modernen Zentren eingesetzt. So existieren heutzutage Programmanwendungen für Virtual-Reality-Brillen, welche in der Aufklärung des Patienten in Bezug auf seine Erkrankung und Therapie unterstützend eingesetzt werden können.

Zum modernen Patient:innengespräch gehört in den letzten Jahren auch zunehmend die Auseinandersetzung mit „Dr. Google“. So stieg europaweit der Anteil an Patient:innen, welche die weltbekannte Suchmaschine zum medizinischen Informationsgewinn zwischen 2011 und 2021 nutzten.³ ChatBots mit künstlicher Intelligenz können hierbei in Zukunft deutlich sinnvoller als eine Suchmaschine bei der urologischen Versorgung unterstützen. Der Hauptvorteil liegt dabei in der individuel-

KEYPOINTS

- *Künstliche Intelligenz vereinfacht schon heute die Patient:innenaufklärung, Patient:innenselektion, Diagnostik und Therapiealgorithmen und befindet sich auf dem wissenschaftlichen Vormarsch in der Urologie.*
- *Zukünftige Felder für KI-Implementierung in der Urologie sind Patientenmonitoring, Metaphylaxe, biomedizinische Forschung, Radiomics und Unterstützung im individuellen Therapieregime und in der ärztlichen Entscheidungsfindung.*
- *Datensicherheit, Ergebnisvalidierung und rechtliche Verantwortung werden zukünftige Limitationen der KI darstellen, sodass entsprechende Maßnahmen und Regeln zum Nutzen von künstlicher Intelligenz in der modernen Medizin eingeführt werden sollten.*

len, selektierten und zeitnahen medizinischen Beratung, wobei Symptome priorisiert werden können und Ratschläge über die Behandlungsmöglichkeiten gegeben werden können.⁴

Auch zur ärztlichen Entscheidungsfindung werden zunehmend Algorithmen auf Basis künstlicher Intelligenz bereitgestellt. Die Steindiagnostik und -therapie sind schon lange für den Gebrauch modernster Technologien bekannt. Das zunehmende Interesse der urologischen Gesellschaft an künstlicher Intelligenz spiegelt sich auch in den wissenschaftlichen Beiträgen des diesjährigen EAU 2024 wider. So analysierte eine Beitragsgruppe italienischer Forschender um

Guercio et al. die Qualität und Angemessenheit der Antworten zum Steinmanagement durch ChatGPT anhand der EAU-Guidelines. Hierzu wurden 93 Fragen entsprechend den Empfehlungen der Urolithiasis-Leitlinie vorbereitet und systematisch von ChatGPT beantwortet. Zwei Expert:innen auf dem Gebiet bewerteten die Antworten anschließend unabhängig voneinander jeweils auf einer Skala von 1–4 (1: „completely correct“ – 4: „completely incorrect“), wobei 85% der Fragen zufriedenstellend mit 1 und die übrigen 15% mit 2 („correct but inadequate“) bewertet wurden. Die Plattform ChatGPT hat also bereits jetzt eine sehr gute Quote, wenn es darum geht, Fragen zum Steinmanagement anhand der Empfehlungen der EAU-Leitlinie zu beantworten. Die Autoren führten an, dass weitere Forschung zur Performance von ChatGPT nach entsprechendem Training der KI durchgeführt werden sollte.⁵

Ein weiteres Beispiel für den sinnvollen Einsatz von KI konnte eine mehrzentrische Fall-Kontroll-Studie zeigen. Diese erstellte ein Machine-Learning(ML)-Modell und verglich Fälle von postoperativen Urosepsitiden nach URS, welche intensivmedizinisch behandelt werden mussten (Gruppe A), mit Patienten ohne Sepsiskomplikation nach URS („matched pair“, Gruppe B). Das ML-Modell konnte anschließend ein Sepsisrisiko in 82% der Fälle korrekt vorhersagen (Gruppe A). In 80% der Fälle konnte ein niedriges Sepsisrisiko in der Kontrollgruppe B vorhergesagt werden, wodurch eine Unterscheidung in Hoch- und Niedrigrisikogruppen möglich wurde. Das Modell nutzte hierfür mitunter Parameter wie Alter, Steinlokalisation und -menge, Geschlecht, OP-Dauer, Steinfreiheit, Vorerkrankungen oder notwendige Harnleiterschienung, um eine prognostische Aussage treffen zu können.⁶ Eine weiteres Review konnte zeigen, dass Machine-Learning-Modelle im Vergleich zur konventionellen logistischen Regressionsanalyse aufgrund ihrer variableren und anpassungsfähigeren Leistung überlegen sein können.⁷

Ein weiteres Outcome Prediction Tool auf Basis von ML zur Vorhersage von notwendigen Post-PCNL-Transfusionen sowie Post-PCNL-Infektionen steht bereits seit 2022 im Internet zur öffentlichen Verfügung. ML-Modelle wie dieses können den behandelnden Ärzt:innen zur individuellen Risikostratifizierung in der präoperativen Eingriffsplanung dienen.⁸

Auch im Bereich der Radiomics, also der Analyse von quantitativen Bildmerkmalen in medizinischen Bilddatenbanken, könnte künstliche Intelligenz bald zukunftstauglich in der Patientenversorgung eingesetzt werden. So existieren bereits Systeme zur Steinfriherkennung mit Feststellung mutmaßlicher Steinkompositionen⁹ oder Modelle zur Steindetektion und Unterscheidung von Phlebolithen in hochauflösenden CT-Scans.¹⁰ Gerade in der Steintherapie können die Erfolgsraten je nach gewählter Therapieform variieren, sodass mitunter Reinterventionen notwendig werden. Aminsharifi et al. konnten beispielweise Steinfreiheitsraten nach PCNL mit einer Genauigkeit von 82,9% und die Notwendigkeit einer Re-PCNL mit einer Genauigkeit von 97,7% durch den Nutzen von künstlicher Intelligenz vorhersagen.¹¹ Potenzielle weitere künftige Anwendungsbeispiele für die synergistische Nutzung von KI und Radiomics sind z. B. die Vorhersage des Erfolgs

einer spontanen Steinpassage mittels Medical Expulsive Therapy (MET) oder die Vorhersage der Steinbelastung, welche sich auf die RIRS/PCNL-Steinfreiheitsrate auswirken könnte.¹²

Was sind die Limitationen des Einsatzes von KI in der Urologie?

Die Genauigkeit von z. B. Chatbot-Diagnosen und deren Empfehlungen kann durch technische Einschränkungen (Systemfehler und -mängel) beeinträchtigt werden. Die hieraus resultierenden etwaigen Ungenauigkeiten fallen dann zulasten der Patient:innengesundheit. Im Zeitalter der zunehmenden Absicherung des Datenschutzes muss auch hier eine adäquate Patient:innensicherheit gewährleistet werden. Dennoch scheint das Potenzial hinter künstlicher Intelligenz in der Urologie noch längst nicht ausgeschöpft, um die medizinische Versorgung und Effizienz weiter zu verbessern. Die Entwicklung von Chatbots kann hier ggf. die erste Hürde im Kontakt mit modernen Technologien sowohl bei Patient:innen als auch Ärzt:innen durch ihre Benutzerfreundlichkeit überwinden und eine weitere Auseinandersetzung mit dem Thema künstlicher Intelligenz fördern. ■

Autoren:

Dr. Julian Vesper

Dr. Jérôme Sebastian Weiss

Universitätsklinik für Urologie

MedUni Wien

E-Mail: julian.vesper@meduniwien.ac.at

■06

Literatur:

- 1 Hameed BMZ et al.: J Clin Med 2021; 10(9): 1864
- 2 Nedbal C et al.: J Endourol 2023; doi: 10.1089/end.2023.0263. Epub ahead of print. PMID: 37885228
- 3 <https://www.statista.com/chart/8535/doctor-google-will-see-you-now/>
- 4 Talyshinskii A et al.: Curr Urol Rep 2024; 25(1): 9-18
- 5 Guercio A et al.: Eur Urol 2024; 85(Suppl 1): S785-S786
- 6 Pietropaolo A et al.: J Clin Med 2021; 10(17): 3888
- 7 Song X et al.: Int J Med Inform 2021; 151: 104484
- 8 https://endourology.shinyapps.io/PCNL_Prediction_tool/
- 9 Kazemi Y, Mirroshandel SA: Artif Intell Med 2018; 84: 117-26
- 10 Långkvist M et al.: Comput Biol Med 2018; 97: 153-60
- 11 Aminsharifi A et al.: J Endourol 2017; 31(5): 461-7
- 12 Lim EJ et al.: J Clin Med 2022; 11(17): 5151

Enuresis nocturna individuell dosieren

0,1 mg Tabletten speziell für die Ausschleichphase

0,1 mg und 0,2 mg Tabletten kassenfrei in der heiligen Box!

Nocutil®

trockene Nacht – toller Tag

Gebro Pharma

Fachkurzinformation siehe Seite 62



Annual Meeting der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 31. Mai bis 4. Juni 2024, Chicago

EMBARK- und NEPTUNES-Studie

Highlights zum Prostatakarzinom

Am diesjährigen Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) stand bei der Behandlung des Prostatakarzinoms ein Update der EMBARK- sowie der NEPTUNES-Studie im Fokus.

EMBARK: Einfluss der Therapieunterbrechung auf gesundheitsbezogene Lebensqualität

EMBARK ist eine 3-armige Phase-III-Studie, die die Kombination aus Enzalutamid (160 mg täglich) plus Leuprorelin alle 12 Wochen, Placebo plus Leuprorelin oder Enzalutamid-Monotherapie randomisiert im Verhältnis 1:1:1 untersuchte. Alle Patienten waren der Hochrisiko-biochemisches-Rezidiv(BCR)-Gruppe zuzuordnen, definiert anhand einer PSA-Verdopplungszeit von 9 Monaten oder kleiner. Der primäre Endpunkt war das metastasenfremie Überleben in der Kombinationsgruppe im Vergleich zur Placebo-plus-Leuprorelin-Gruppe. Sekundärer Hauptendpunkt war das metastasenfremie Überleben in der Enzalutamid-Monotherapiegruppe im Vergleich zur Leuprorelin-Gruppe. Zusammenfassend war bei Pati-

enten mit einem Hochrisiko-BCR nach Lokalthherapie Enzalutamid plus Leuprorelin der alleinigen Behandlung mit Leuprorelin im Hinblick auf das metastasenfremie Überleben überlegen. Auch die Enzalutamid-Monotherapie war der Leuprorelin-Monotherapie überlegen. Das Sicherheitsprofil von Enzalutamid stimmte mit dem in früheren klinischen Studien gezeigten überein und zeigte keine offensichtlichen nachteiligen Auswirkungen auf die Lebensqualität.¹

Mit dem Abstract 5005 wurde am ASCO 2024 nun die Post-hoc-Analyse der Auswirkungen einer Behandlungsunterbrechung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) präsentiert. Es wurden keine wesentlichen Unterschiede in Bezug auf das physische Wohlbefinden, die sexuelle Aktivität sowie auf Darmsymptomatik nach Therapieunterbrechung gesehen (Tab. 1).² Auch die hormonellen therapie-

KEYPOINTS

- Die zusätzliche Gabe von Enzalutamid zu Leuprorelin führt zu keiner Lebensqualitätseinschränkung im Vergleich zur Monotherapie bei Hochrisiko-BCR-Patienten.
- Die Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab zeigt antitumorale Aktivität bei *ImS+*-Patienten mit *mCRPC*.

bezogenen Nebenwirkungen nahmen nach Therapieunterbrechung zunächst ab, nur zeigte sich nach der Woche 97 wieder eine Zunahme dieser Nebenwirkungen.²

Zusammengefasst belegt die EMBARK-Studie, dass Enzalutamid mit und ohne Leuprorelin das metastasenfremie Überleben gegenüber einer Leuprorelin-Monotherapie signifikant verbessert (HR: 0,42; 95% CI: 0,30–0,61; $p < 0,001$), ohne die allgemeine Lebensqualität während der Therapie oder nach der Therapieunterbrechung zu beeinflussen.²

Messmethode	Von Patienten berichtetes Ergebnis	Klinisch relevante Schwelle (Verbesserung/ Verschlechterung)	Interpretation	LSM(SE)-Veränderung von Woche 37 bis 205		
				ENZ + Leu	ENZ-Monotherapie	P + Leu
BPI-SF	Punkt 3 (schlimmster Schmerz; letzte 24 Stunden) (0–10)	–2; +2	höchster Score = mehr Schmerzen	–2,9 (2,4)*	–3,3 (2,4)*	–2,9 (2,4)*
FACT-P	Gesamtscore (0–156)	+10; –10	höchster Score = bessere HRQoL	21,3 (13,8)*	22,3 (13,9)*	19,5 (13,9)*
	physisches Wohlbefinden (0–28)	+3; –3	höchster Score = bessere HRQoL	3,3 (3,0)*	3,5 (3,0)*	3,0 (3,0)*
QLQ-PR25	sexuelle Aktivität (0–100)	+16,7; –16,67	höchster Score = bessere Funktion	17,3 (23,9)*	12,5 (24,1)*	10,4 (24,1)
	Harnsymptomatik (0–100)	–7,24; 7,24	höchster Score = mehr Symptome	–16,4 (14,0)*	–15,2 (14,1)*	–13,9 (14,0)*
	gastrointestinale Symptome/ Funktion (0–100)	–8,33; +8,33	höchster Score = mehr Symptome	–10,3 (8,6)*	–11,3 (8,7)*	–10,8 (8,7)*
	Symptome in Verbindung mit Hormonbehandlung (0–100)	–5,56; +5,56	höchster Score = mehr Symptome	8,3 (12,1)*	3,9 (12,2)	8,9 (12,2)*

*erreichte bedeutungsvolle klinische Veränderung; LSM: „least square means“; ENZ: Enzalutamid; Leu: Leuprolerin; P: Placebo; BPI-SF: Brief Pain Inventory-Short Form; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; QLQ-PR25: European Organization for Research and Tx of Cancer QoL Questionnaire-Prostate 25; SE: „standard error“

Tab. 1: Messung der Längsschnittveränderung der HRQoL vom neuen Ausgangswert von Woche 37 (Zeitpunkt der Therapieunterbrechung) bis zu anschließenden Bewertungen in Woche 205 – durchgeführt mit wiederholten Messungen in gemischten Modellen (modifiziert nach Freeland SJ et al., 2024)²

NEPTUNES: Nivolumab und Ipilimumab bei mCRPC mit immunogener Signatur

NEPTUNES ist eine multizentrische, biomarkerselektionierte Zwei-Kohorten-Phase-II-Studie, welche die Kombinationstherapie von Nivolumab (Anti-PD-1) mit Ipilimumab (Anti-CTLA4) bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom (mCRPC) mit immunogener Signatur (ImS+) untersuchte. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Kombinationstherapie zu bewerten, insbesondere bei Patienten mit kaltem Tumorimmunmikromilieu, das üblicherweise auf Einzelimmuntherapien nur marginal anspricht.

Die NEPTUNES-Studie umfasst zwei Patientenkohorten mit unterschiedlichen Dosierungsschemata. Kohorte 1 (n=69) erhielt Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3 mg/kg alle drei Wochen für maximal 4 Dosen, gefolgt von einer 6-wöchigen Pause, wonach mit einer Therapie mit Nivolumab 480 mg alle 4 Wochen bis zu einem Jahr fortgesetzt wurde. Kohorte 2 (n=50) erhielt hingegen Nivolumab 3 mg/kg + Ipilimumab 1 mg/kg alle drei Wochen mit maximal 4 Dosen, gefolgt von einer 3-wöchigen

Pause mit anschließender Therapie mit Nivolumab 480 mg alle 4 Wochen bis zu einem Jahr.³

Die Patienten mussten fortlaufend eine Androgendeprivationstherapie (ADT) erhalten, um das Serumtestosteron unter 1,73 nmol/L zu halten. Die Einschlusskriterien für ImS+ waren hier die Mismatch-Reparaturdefizienz (MMRD), die DNA-Schadensreparaturdefizienz (DDR) sowie eine hohe Anzahl an tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TIL).³

Die Kombinationstherapie mit Nivolumab und Ipilimumab zeigte antitumorale Aktivität bei ImS+-Patienten mit mCRPC. Das Überleben war unter den beiden Dosierungsschemata ähnlich. Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug in Kohorte 1 16,2 Monate, in Kohorte 2 15,2 Monate. Die mediane Ansprechdauer war in Kohorte 1 mit 10,4 Monaten länger als in Kohorte 2 mit 6,4 Monaten.³ Das höchste Therapieansprechen wurde bei Patienten mit MMRD, BRCA1/2 und hohen TIL beobachtet. Das Dosierungsschema in Kohorte 2 wurde besser vertragen. Eine weiterführende Phase-III-Studie mit biomarkerselektionierten mCRPC-Patienten scheint somit gerechtfertigt.³

Konklusion

Mit neuen Kombinationstherapien und einem besseren Verständnis genetischer und molekularer Marker wird die Zukunft der Prostatakarzinombehandlung immer präziser und personalisierter. Diese Entwicklungen bieten Hoffnung auf noch höhere Überlebensraten und eine höhere Lebensqualität unserer Prostatakarzinompatienten. ■

Autor:innen:

OA Dr. **Michael Ladurner**, FEBU

Univ.-Prof. Dr.

Isabel Maria Heidegger-Pircher, PhD, FEBU

Department für Urologie

Medizinische Universität Innsbruck

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

■0615

Literatur:

1 EMBARK: A Phase 3 Randomized Study of Enzalutamide or Placebo Plus Leuprolide Acetate and Enzalutamide Monotherapy in High-risk Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *J Urol* 2023; 210(1): 224-6 **2** Freeland SJ et al.: EMBARK post hoc analysis of impact of treatment suspension (TxS) on health-related quality of life (HRQoL). *J Clin Oncol* 2024; 42(16): Abstract No. 5005 **3** Linch MD et al.: Nivolumab and ipilimumab for metastatic prostate cancer with an immunogenic signature: The NEPTUNES multicentre two-cohort, biomarker-selected phase 2 trial. *J Clin Oncol* 2024; 42(16): Abstract No. 5013



Neue Daten zum Nierenzellkarzinom

Auf dem ASCO-Kongress 2024 wurden auf dem Gebiet des Nierenzellkarzinoms (RCC) zwar keine Daten präsentiert, die einen Paradigmenwechsel herbeiführen werden, es gab jedoch einige interessante Neuigkeiten, die die Therapiestrategien in der näheren Zukunft optimieren könnten. Diese umfassen das Thema der Biomarker im adjuvanten Setting, Therapieempfehlungen für Patienten mit günstigem IMDC-Score, längst fällige Überlebensdaten aus einer Phase-III-Studie, Ergebnisse zum chromophoben RCC und Therapieerfolge im Post-Lenvatinib-Setting.

Neues aus dem adjuvanten Setting

Nachdem bereits beim ASCO GU 2024 in San Francisco berichtet worden war, dass eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab nicht nur das „disease-free survival“ (DFS), sondern auch das Gesamtüberleben (OS) verlängert, ist die adjuvante Gabe von Pembrolizumab etabliert. Dies betrifft Patienten mit intermediär-hohem oder hohem Rückfallsrisiko sowie jene mit Zustand nach Resektion von Metastasen (M1 – „no evidence of disease“). Dennoch stellt sich oft die Frage, ob die Kriterien, die zur Definition des Rückfallsrisikos herangezogen werden, ausreichen, um das tatsächliche Risiko in Bezug auf die individuelle Biologie korrekt einzuschätzen.

Kidney injury molecule 1 (KIM-1)

Auf dem ASCO 2024 wurde von Albiges et al. ein sehr interessanter Biomarker vorgestellt, der sowohl prognostisch als auch prädiktiv sein dürfte.¹ Der identifizierte Biomarker Kidney injury molecule 1 (KIM-1) ist ein Membran-Glykoprotein. Bei Patienten der adjuvanten Phase-III-Studie IMmotion010² wurde aus dem Serum eine Proteomanalyse durchgeführt, wobei die Proben zu Baseline, während der adjuvanten Therapie und zum Zeitpunkt des Rezidivs abgenommen wurden. Hierbei wurde KIM-1 als das signifikant am stärksten angereicherte Protein bei Patienten mit Rezidiv versus Baseline identifiziert.

Die Rolle von KIM-1 als Biomarker aus dem Blut ist nicht ganz unbekannt. Im diagnostischen Bereich wurde KIM-1 mit

einem höheren Risiko für das Vorhandensein eines Nierenzellkarzinoms assoziiert und war zudem auch zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen geeignet.^{3,4} Im adjuvanten Setting nach Nephrektomie war KIM-1 innerhalb der Population der ASSURE-Studie und der Studie CheckMate-914 Part A mit „minimal residual disease“ und schlechterem DFS und OS assoziiert.^{5,6} Im Stadium der Metastasierung konnte bei Patienten der CheckMate-009-Studie gezeigt werden, dass ein Abfall von KIM-1 unter Nivolumab mit klinischem Ansprechen assoziiert ist. In der nun vorliegenden Studie von Albiges et al. war KIM-1 sowohl prognostisch als auch prädiktiv: Patienten mit niedrigen KIM-1-Werten hatten ein signifikant längeres DFS als jene mit hohen KIM-1-Werten (Abb. 1); Patienten mit hohen KIM-1-Werten hatten im Gegensatz

KEYPOINTS

- KIM-1 hat als Biomarker das Potenzial, in der Zukunft Patienten für eine adjuvante Therapie zu selektionieren.
- „Favorable risk“-Patienten sind nicht alle gleich: Jene, die als mit „very favorable risk“ eingestuft werden, benötigen eine TKI-hältige Erstlinientherapie.
- Avelumab + Axitinib zeigt gegenüber Sunitinib keinen Überlebensbenefit.
- Patienten mit chromophobem RCC benötigen eine Kombinationstherapie.
- Das therapeutische Spektrum nach einer Lenvatinib-basierenden Erst- oder Zweitlinientherapie gestaltet sich schwierig.

zu Patienten mit niedrigen KIM-1-Werten einen signifikanten Benefit durch Atezolizumab im adjuvanten Setting (Abb. 2).

Neues aus dem metastasierten Setting

Behandlung bei „favorable risk“

Neuigkeiten betreffen hierbei ausschließlich Patienten mit günstigem

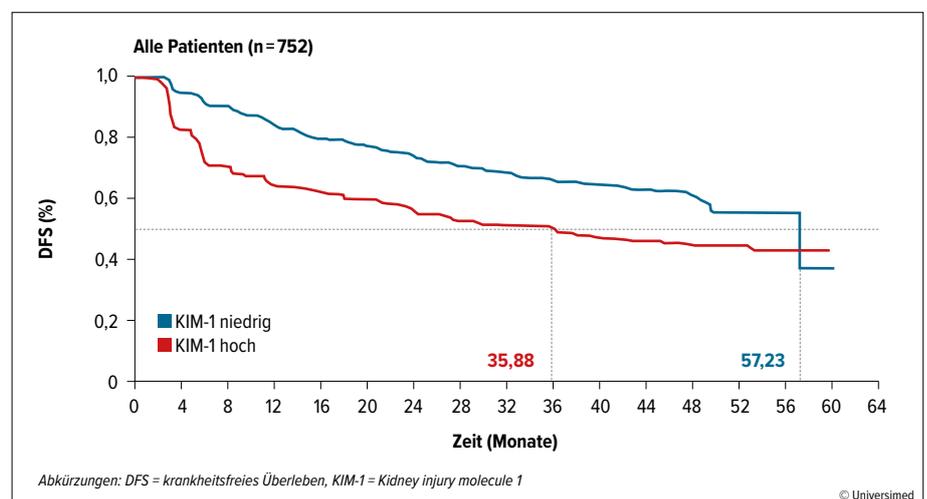


Abb. 1: KIM-1 ist prognostisch

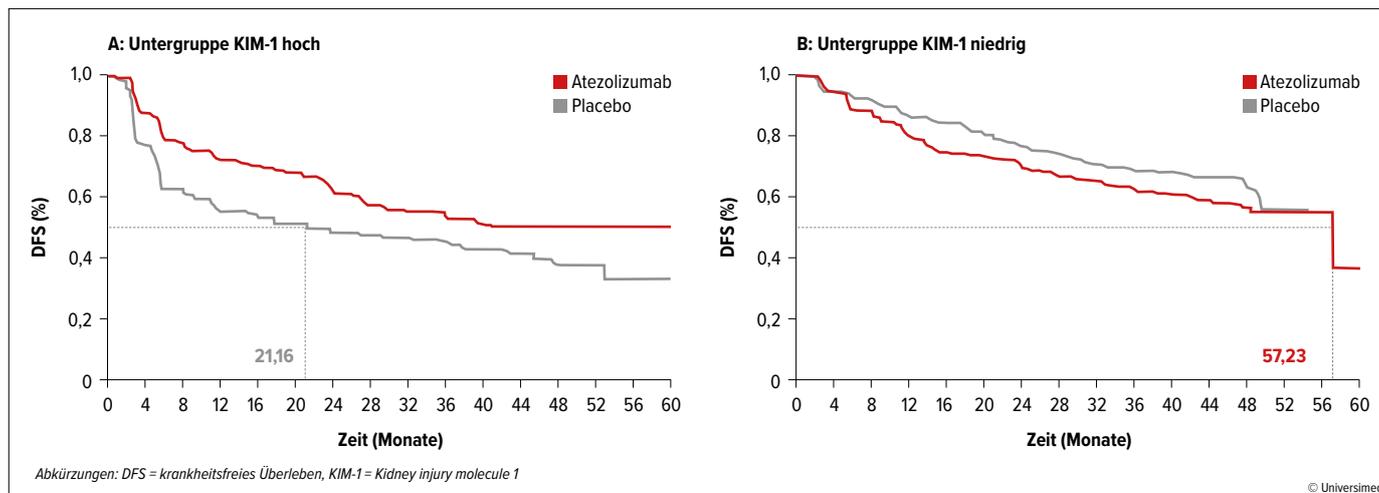


Abb. 2: KIM-1 ist prädiktiv

IMDC-Risikoprofil. Zarba M et al.⁷ haben diese Population aus dem International mRCC Database Consortium (IMDC) näher in Bezug auf Ansprechen auf systemische Therapien untersucht und dabei eine neue Gruppe von Patienten innerhalb derjenigen mit „favorable risk“ definiert, nämlich jene mit „very favorable risk“. Die Definition dieser „Very favorable risk“-Gruppe beinhaltet folgende Kriterien: Zeitraum von der Diagnose des Primärtumors bis zur systemischen Therapie für Metastasen 3 Jahre oder mehr; keine Gehirn-, Leber- oder Skelettmetastasen; Karnofsky Performance Status 90 oder 100% (Tab. 1).⁷

Diese Population ist in Bezug auf Benefit von systemischer Therapie besonders interessant, da die ESMO-Therapie-Guidelines in der neuen, aktualisierten Version nun auch die duale Immuncheckpoint-Inhibition mit Nivolumab (Nivo) und Ipilimumab (Ipi) für diese Patienten empfehlen (IC-Empfehlung; Tab.2);⁷ zuvor war Nivolumab + Ipilimumab nur eine Therapie für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem Risiko.

Zarba et al. kommen zu folgenden Ergebnissen:

- Das Gesamtüberleben ist bei allen Patienten mit „favorable risk“ mit allen 3 Therapieoptionen vergleichbar, bei den Patienten mit „very favorable risk“ sind aber eine „Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor“-Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie (VEGFR-TKI) und eine Immntyrosinkinase-Inhibitor-Therapie (IO-TKI) deutlich besser als Nivo + Ipi ($p=0,0412$),

IMDC-Risikoabschätzung gemäß Risikofaktoren
Karnofsky Performance Status < 80%
<1 Jahr von der Diagnose bis zur Behandlung
Hämoglobinkonzentration < untere Normgrenze
Kalziumkonzentration > obere Normgrenze
Neutrophilenzahl > obere Normgrenze
Thrombozytenzahl > obere Normgrenze
„very favorable risk“: keiner der genannten Faktoren und zusätzlich: <ul style="list-style-type: none"> • von der Diagnose des Primärtumors bis zum Einsatz einer systemischen Therapie wegen Metastasen: 3 Jahre oder mehr • keine Gehirn-, Leber- oder Skelettmetastasen • Karnofsky Performance Status 90 oder 100%

Tab. 1: Patienten fallen bei Vorliegen von Risikofaktoren in folgende IMDC-Risikogruppen: 0 Risikofaktoren: gute Prognose; 1–2 Risikofaktoren: intermediäre Prognose; ≥ 3 Risikofaktoren: schlechte Prognose (modifiziert nach International mRCC Database Consortium; www.imdconline.com) sowie in der Gruppe mit „very favorable risk“ (nach Zarba M et al. 2024)⁷

Fortgeschrittenes und metastasiertes ccRCC	
Therapie	Empfehlung
Ipilimumab-Nivolumab	I, A für mittleres und hohes Risiko I, C für „favorable risk“; MCBS 4
Lenvatinib-Pembrolizumab	I, A; MCBS 4
Axitinib-Pembrolizumab	I, A; MCBS 4
Cabozantinib-Nivolumab	I, A; MCBS 1
Axitinib-Toripalimab	I, B
Cabozantinib	II, A; MCBS 3
Sunitinib	II, A; MCBS 4
Pazopanib	II, A; MCBS 3
Tivozanib	II, B; MCBS 1

Tab. 2: ESMO-Guidelines 2024: Nivolumab + Ipilimumab ist jetzt auch eine Behandlungsoption bei „favorable risk“ (nach Zarba M et al. 2024)⁷

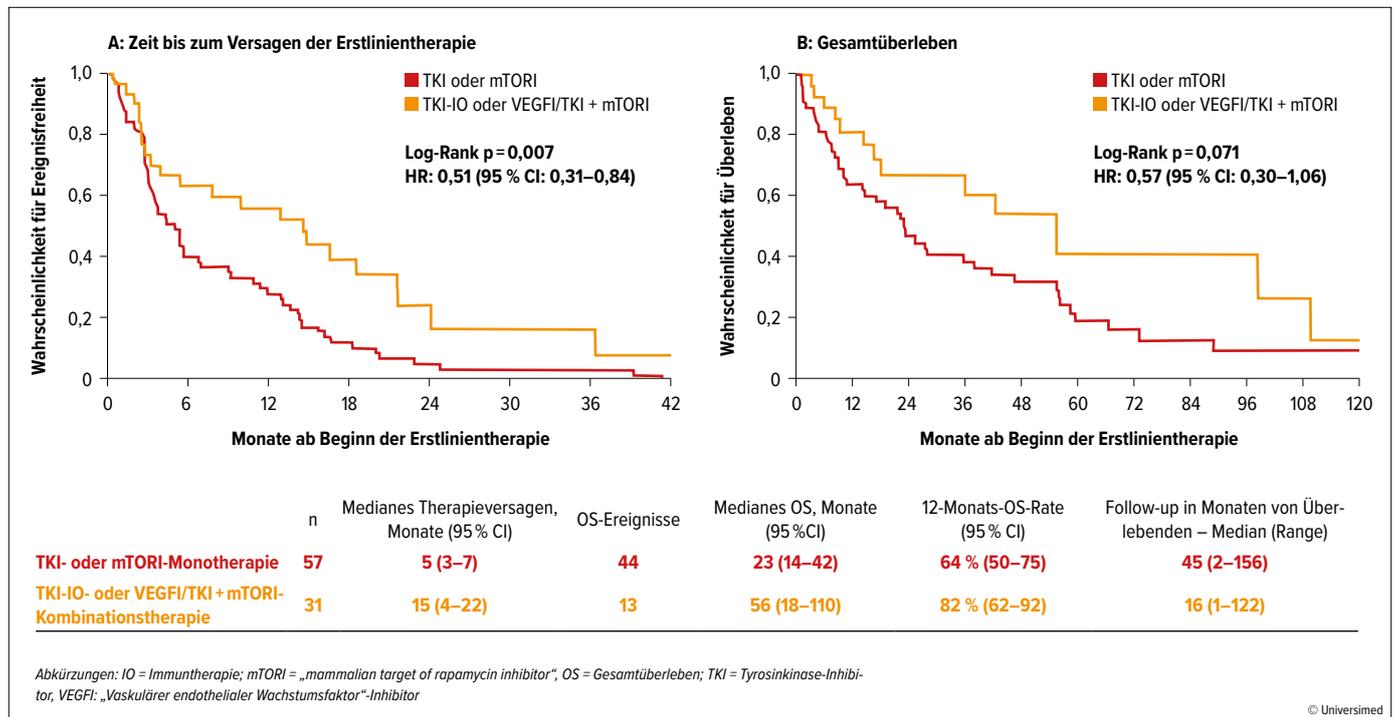


Abb. 3

- Die Ansprechrate aller Patienten mit „favorable risk“ ist mit Ipi+Nivo 35%, mit IO-VEGF 51,40% und mit TKI allein 37,90% ($p=0,06$), bei den Patienten mit „very favorable risk“ schneiden mit Ipi+Nivo behandelte Patienten deutlich schlechter ab (23,50% versus 58,10% und 55%), $p=0,039$.
- Die Zeit bis zur Notwendigkeit einer neuen Behandlung ist mit Nivo + Ipi und VEGFR-TKI signifikant kürzer als mit IO-VEGFR bei allen „Favorable risk“-Patienten (Nivo+Ipi 22,3 Monate, IO-VEGF 32,2 Monate, VEGFR-TKI 15,8 Monate) und „Very favorable risk“-Patienten (Ipi + Nivo 27,1 Monate, IO-VEGF 48,3 Monate, VEGF 23,2 Monate); $p=0,024$.

Basierend auf diesen Ergebnissen gilt es, wenn hinkünftig auch bei „Favorable risk“-Patienten Nivo + Ipi zum Einsatz kommen sollte, genau zu überprüfen, ob der Patient nicht in die „Very favorable risk“-Gruppe fällt und somit besser mit IO-VEGF behandelt werden sollte.

Biomarker im Metastasenstadium

Keine wesentliche Hilfe in der Selektion der individuell besten Therapie brin-

gen zwei große Biomarkeranalysen aus den Zulassungsstudien KEYNOTE-426⁸ und CLEAR;⁹ bei KEYNOTE-426 (Axitinib + Pembrolizumab versus Sunitinib) wurde eine RNA-Sequenzanalyse durchgeführt. Die Erkenntnis war, dass ein „T-cell-inflamed“ Expressionsprofil mit Ansprechen auf Pembrolizumab + Axitinib korreliert, während ein Angiogenese-Profil mit dem Ansprechen auf Sunitinib assoziiert ist.¹⁰ Ähnliche Daten wurden in der Vergangenheit auch in anderen Immuntherapiestudien generiert. Bei der CLEAR-Studie wurde in Biomarkeranalysen festgestellt, dass Lenvatinib + Pembrolizumab besser als Sunitinib ist, unabhängig vom Biomarker-Subtyp, vom genetischen Driver der Erkrankung und von der Gensignatur.¹¹

Endgültige Überlebensdaten aus JAVELIN Renal 101

In dieser Phase-III-Studie konnte der PD-L1-Inhibitor Avelumab kombiniert mit Axitinib einen Benefit im progressionsfreien Überleben gegenüber Sunitinib zeigen.¹² Im Gegensatz zu anderen Phase-III-Kombinationsstudien waren die Überlebensdaten lange nicht reif. Nun wurde die finale Analyse vorgestellt: Weder bei Pa-

tienten mit PD-L1+-Tumoren (primärer Endpunkt) noch in der Gesamtpopulation konnte durch Avelumab + Axitinib ein Überlebensbenefit versus Sunitinib erreicht werden; angesichts dreier anderer IO-TKI-Studien mit signifikantem Überlebensvorteil im experimentellen Arm kann daher die Gabe von Avelumab + Axitinib heute nicht mehr empfohlen werden, sofern eine der anderen drei Therapien zur Verfügung steht.

Outcome von Patienten mit chromophobem RCC

Neues im Setting der Patienten mit „non-clear cell RCC“ mit Fokus auf das chromophobe RCC wurde von Doshi S et al.¹³ im Rahmen einer retrospektiven Multicenteranalyse vorgestellt. Die Autoren analysierten die Effektivität von 4 verschiedenen Therapiestrategien bei 102 Patienten mit chromophobem RCC. Die Strategien umfassten:

- Monotherapie (VEGFR-TKI oder mTOR-Inhibitor; mTOR = „mammalian target of rapamycin“),
- Doppeltherapie bestehend aus VEGFR-TKI + mTOR-Inhibitor,
- Doppeltherapie mit IO + VEGFR-TKI und
- Immuntherapie allein.

Wie aus Abbildung 3 erkennbar ist, profitieren Patienten mit chromophobem RCC von einer Doppeltherapie (VEGFR-TKI + mTOR-Inhibitor oder IO-VEGFR-TKI) mehr als von einer Monotherapie (VEGFR-TKI oder mTOR-Inhibitor oder Immunmonotherapie).

Effektivität von Post-Lenvatinib-Therapien

Panian et al.¹⁴ haben sich mit der Frage beschäftigt, wie das Ansprechen bei Patienten ist, die zuvor eine Lenvatinib-basierte First- oder Second-Line-Therapie erhalten hatten. 54 Patienten wurden retrospektiv untersucht. Lenvatinib war davor entweder in Kombination mit Pembrolizumab in der First Line oder in Kombination mit Everolimus in der Second Line gegeben worden. In der Second-Line-Kohorte war das Ansprechen (mit TKI allein, IO + TKI oder einer anderen Therapie) nach Lenvatinib + Pembrolizumab mit 5% sehr gering, auch die Zeit bis zum Therapieversagen war mit median 5,8 Monaten wenig vielversprechend. In der Third-Line-Kohorte war das Ansprechen auf TKI-Monotherapie, TKI + IO oder andere Therapien nach vorangehender Lenvatinib-+Everolimus-Therapie ebenfalls sehr bescheiden: ORR 9%, Zeit bis zum Therapieversagen median 2,8 Monate. Die Schlussfolgerung der Autoren war, dass die Aktivität der Therapie im Post-Lenvatinib-Setting bescheiden ist. ■

Autorin:

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

Universitätsklinik für Innere Medizin I
 Medizinische Universität Wien
 E-Mail: manuela.schmidinger@meduniwien.ac.at

■0615

Literatur:

1 Albiges L et al.: ASCO 2024; Abstr. #4506 **2** Pal SK et al.: Lancet 2022; 400(10358): 1103-16 **3** Scelo et al.: Clin Cancer Res 2018; 24(22): 5594-601 **4** Wenxin Xu et al.: J Clin Oncol 2024; 42(22): 2691-701 **5** Xu W et al.: Clin Cancer Res 2021; 27(12): 3397-403 **6** Vemula et al.: AACR 2024; Abstr. #5151 **7** Zarba M et al.: ASCO 2024; Abstr. #4514 **8** Rini B et al.: N Engl J Med 2019; 380(12): 1116-27 **9** Motzer RJ et al.: N Engl J Med 2021; 385(3): 287 **10** Rini BI et al.: ASCO 2024; Abstr. #4505 **11** Mot-

zer RJ et al.: ASCO 2024; Abstr. #4504 **12** Motzer RJ et al.: N Engl J Med 2019 **13** Doshi S et al.: ASCO 2024; Abstr. #4512 **14** Panian et al.: ASCO 2024; Abstr. #4538



LYNPARZA® + ABIRATERON® BEIM mCRPC^{*,1}

- Einsatz ab der Erstlinie möglich¹**
- Unabhängig vom Mutationsstatus¹**
- +8,2 Monate rPFS; HR: 0.66^{#,2}**

Zulassungstext







* Abirateron wird in Kombination mit Prednison/Prednisolon eingesetzt.
¹ LYNPARZA[®] ist zugelassen in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist.
[#] Konfidenzintervall [CI] 0.54–0.81

mCRPC: Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom, rPFS: Radiographisch progressionsfreies Überleben; HR: Hazard Ratio; CI: Konfidenzintervall

Referenzen: 1. Fachinformation Lynparza[®] 100 mg/- 150 mg Filmtabletten, Stand 03/2023. (Fachkurzinformation siehe Seite 63)
 2. Clarke N et al. Abiraterone and Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. NEJM Evidence. 2022; doi: 10.1056/EVIDoa2200043.

Medieninhaber & Herausgeber: AstraZeneca Österreich GmbH, Landstraßer Hauptstraße 1A, 1030 Wien






Hodentumoren: Neues vom ASCO 2024

Obwohl dieses Jahr am ASCO wenige neue Daten und Erkenntnisse zum Thema Hodentumoren vorgestellt wurden, lässt sich ein Poster von Dr. Khalid Alkhatib hervorheben.

Die vorgestellten Daten untersuchen Langzeitfolgen bei Patienten nach kurativer Therapie eines Keimzelltumors. Besonders in Anbetracht des typischerweise jungen Patientenkollektivs sowie der sehr hohen Rate von kurativen Therapieerfolgen rückt die Lebensqualität („Quality of Life“, QoL) hier immer mehr in den Fokus. Gesammelt wurden diese Daten mithilfe einer nationalen Datenbank aus den USA zwischen 2014 und 2022. Insgesamt wurden 308 Patienten mit Hodentumor und 1 169 061 Männer ohne Malignitäten eingeschlossen. Es konnte gezeigt werden, dass diese spezielle Patientenkohorte ein signifikant höheres Risiko für Erkrankungen wie Angina (OR: 3,98) und koronare Herzkrankheiten oder Herzinfarkte (OR: 3,01)

hat. Leider sind die zugrunde liegenden Mechanismen noch nicht vollständig geklärt. Eine Möglichkeit könnten jedoch die Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System durch die Cisplatin-haltige Chemotherapie sein. Andere damit in Zusammenhang stehende bekannte Risikofaktoren sind Hypogonadismus oder ein metabolisches Syndrom. Diese Fragestellung bleibt jedoch vorerst offen. Die präsentierten Daten unterstreichen aber die Notwendigkeit von Präventionsstrategien zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten nach Therapie eines Hodentumors. Auch die Einbeziehung von Allgemeinmediziner:innen oder Kardiolog:innen ist im weiteren Verlauf der Nachsorge sinnvoll, vor allem wenn diese nicht in uroonkologischen Zentren erfolgt. ■

KEYPOINTS

- Patienten nach einem Hodentumor haben ein deutlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen.
- Zur Verbesserung der Lebensqualität sind besonders die Aufklärung der Patienten sowie die Entwicklung einer Präventionsstrategie wichtig.

Autor:innen:

Dr. **Julia Peters**

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

Universitätsklinik für Urologie und Andrologie
Salzburg, E-Mail: j.peters@salk.at

■0615

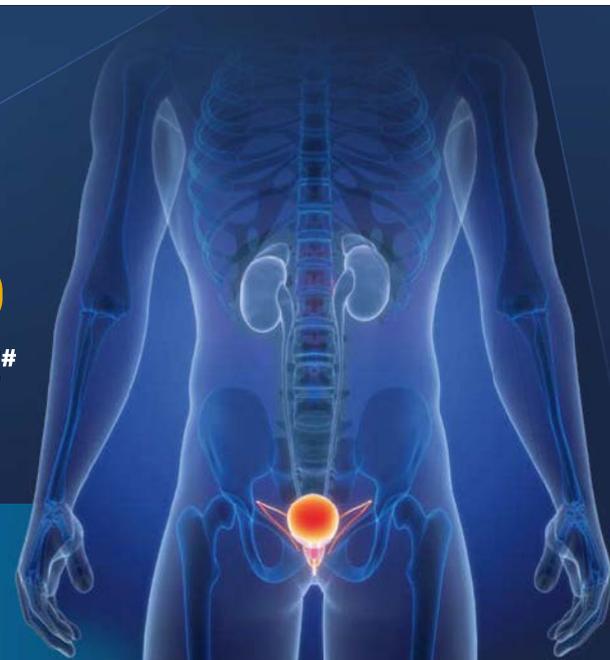
Literatur:

Alkhatib KY et al.: Long term cardiovascular adverse outcomes in testicular cancer survivors: Real-world U.S. population-based study. J Clin Oncol 2024; 42(16): Abstract-No.: 5042

 **TALZENNA® + Enzalutamid**
talazoparib

TALZENNA® + ENZALUTAMID
FÜR IHRE mCRPC-PATIENTEN IN DER ERSTLINIE#

- Signifikante Verlängerung des rPFS
- Keine Testung auf HRR-Mutationen erforderlich
- Flexibles Therapiemanagement



bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist.

Die häufigsten ($\geq 20\%$) Nebenwirkungen bei Patienten, die in den klinischen Zulassungsstudien mit Talazoparib behandelt wurden, waren Anämie (55,6%), Fatigue (52,5%), Übelkeit (35,8%), Neutropenie (30,3%), Thrombozytopenie (25,2%) und verminderter Appetit (21,1%). Die häufigsten ($\geq 10\%$) Nebenwirkungen des Grads ≥ 3 von Talazoparib waren Anämie (39,2%), Neutropenie (16,5%) und Thrombozytopenie (11,1%).

Referenz: Talzenna®-Fachinformation, aktuelle Version.
HRR = homologe Rekombinationsreparatur
mCRPC = metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
rPFS = radiologisches progressionsfreies Überleben

www.pfizer.at, www.pfizermed.at

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

PP-TXT-AUT-0031/05.2024

Fachkurzinformation siehe Seite 63



Visiting Professorships & 10th Michael J. Marberger Meeting 2024

Medizinische Universität Wien, AKH Wien und Josephinum

Visiting Professor Oktober

18.10.2024: Visiting Professor: Prof. **Alberto Briganti**, MUW/AKH Wien

Informationen:

<https://urologie.meduniwien.ac.at/ueber-uns/events/visiting-professor-prof-alberto-briganti>



© photo 5000 - stock.adobe.com

Visiting Professors & 10th Michael J. Marberger Meeting 2024

11.–16.12. 2024

Programm:

11.12.2024: Visiting Professor: Prof. **Jack Baniel**, MUW/AKH Wien

12.12.2024: Visiting Professor: Prof. Dr. **Jürgen Gschwend**, MUW/AKH Wien

13.12.2024: 10th **Michael J. Marberger Meeting 2024**, Josephinum Wien

16.12.2024: Visiting Professor: Prof. Dr. **Ganesh Palapattu**, MUW/AKH Wien

Informationen:

<https://urologie.meduniwien.ac.at/ueber-uns/events/visiting-professorships-10th-michael-j-marberger-meeting-2024/>



© Christian Fox

Nähere Informationen und Anmeldung für alle Veranstaltungen:

Gabriele Slaby, Universitätsklinik für Urologie, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien

E-Mail: gabriele.slaby@meduniwien.ac.at • T: +43 (0)1 40400-54785

PHARMA-NEWS

Lutrate® 3-Monats-Depot 22,5 mg von Kwizda Pharma

Als modernes und verantwortungsbewusstes, österreichisches Familienunternehmen ist es Kwizda Pharma ein besonderes Anliegen, Ärztinnen und Ärzte mit einer umfangreichen, den aktuellen Therapietrends entsprechenden Produktpalette zu unterstützen.

Mit Lutrate® 3-Monats-Depot 22,5 mg stellt Kwizda Pharma den Wirkstoff Leuprorelin aus der Gruppe der GnRH-Agonisten für die palliative Behandlung von hormonabhängigem fortgeschrittenem Prostatakrebs zur Verfügung.

Dank seiner einzigartigen mikroverkapselten Formulierung wird mit Lutrate® eine gleichmäßige und kontinuierliche Freisetzung über drei Monate hinweg gewährleistet.^{1,2} In einer offenen, multizentrischen, mehrfach dosierten klinischen Studie konnte eine effektive und dauerhafte Testosteron-Suppression bei Patienten mit Prostata-Ca gezeigt werden.^{1,2} Die Rate der Patienten, bei denen die medizinische



Kastration (definiert als Testosteron ≤ 50 ng/dl) während der Studiendauer aufrechterhalten wurde, betrug 98,1%. Am Tag 28 erlangten 98,8% der auswertbaren Patienten medizinische Kastration und 77% der Patienten erreichten das striktere Kriterium von Testosteron ≤ 20 ng/dl.¹

Einen zusätzlichen Vorteil bietet Lutrate® auch durch eine ökonomische Verordnung: Es ist die günstigste Leuprorelin-3-Monats-Injektion in der Grünen Box. ■

Literatur:

1 Fachinformation Lutrate 3-Monats-Depot 22,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektions-suspension, Stand 07/2022 **2** Shore ND et al.: Clin Ther 2019; 41(3): 412-25 **3** Vergleich KKP Lutrate vs. alle anderen Leuprorelin-Injektionspräparate im EKO; Stand 09/2024

Entgeltliche Einschaltung

Mit freundlicher Unterstützung durch
Kwizda Pharma GmbH

Fachkurzinformation siehe Seite 63 | FREIGABENUMMER LUT-0012_2409

Dermatosen des Urogenitalbereichs

Lichen sclerosus: frühzeitig behandeln!

Bei der diesjährigen Fortbildungswoche für praktische Dermatologie und Venerologie (FOBI) referierten Prof. Dr. Sigrid Regauer, Medizinische Universität Graz, und Dr. Martin Promm, Klinik für Kinderurologie der Universität Regensburg und Barmherzige Brüder, Klinik St. Hedwig, Regensburg, zu lichenoiden Dermatosen.

Der Lichen sclerosus manifestiert sich typischerweise im Anogenitalbereich und verursacht dort Pruritus und Schmerzen. Sein klinisches Bild ist gekennzeichnet durch verhornte, haarlose Haut und größere weiße, glatte, sklerosierte Plaques.

Die genaue Ätiologie der Lichenerkrankungen ist unklar. „Viele Patienten leiden zusätzlich an eindeutig definierten Autoimmunerkrankungen wie z. B. Hashimoto-Thyreoiditis, Autoimmungastritis, Autoimmunlebererkrankungen, Psoriasis, Alopecia areata und Vitiligo. Das Immunsystem spielt beim Lichen sclerosus und Lichen planus eine wichtige Rolle. Es reagiert auf – bisher – schlecht definierte oder unbekannte Reize, u. a. Infektionen, Medikamente, Stress und lokale Reize“, erläuterte Prof. Regauer mögliche Risikofaktoren. Häufig ist es ein langer Weg bis zur Diagnose. Lichen sclerosus kann mit unklarem klinischem Bild oder sogar asymptomatisch verlaufen. Bei jüngeren Patienten kommt es oftmals zur Fehldiagnose einer Pilzinfektion oder Zystitis.¹ Bei Kindern wird die Diagnosestellung erschwert, da sie ihre Beschwerden nicht äußern können.

Entsprechend spät fällt oft die Behandlung aus. Unbehandelt können die Lichenerkrankungen zu schwerwiegenden Einschränkungen und Einbußen in der Lebensqualität führen, wie Beschwerden beim Urinieren, beim Geschlechtsverkehr, aber auch bei ganz alltäglichen Bewegungen wie Gehen und Sitzen. Dies kann psychische Folgen nach sich ziehen, bis hin zu Depressionen.² Zudem gehen die Dermatosen mit einem erhöhten Karzinomrisiko im anogenitalen Bereich einher.³ Ziel sind daher die frühzeitige Diagnose und Therapie, um Komplikationen und Spätfolgen zu vermeiden und die Lebensqualität zu verbessern.

Therapie nach Leitlinie: adjuvante Behandlung mit Fettsalbe

Grundsätzlich und unabhängig vom Patientenalter empfiehlt die aktuelle europäische Leitlinie als bedeutsamen Bestandteil der adjuvanten Therapie von Lichen sclerosus den Einsatz von Fettsalben.⁴ Zur Behandlung von Juckreiz, Brennen und Wundsein im Intimbereich hat sich unter niedergelassenen Gynäkologen, Urologen und Dermatologen in Deutschland Deumavan® als meistverordnetes Präparat etabliert.⁵ Die paraffinreiche Komposition der Schutzsalbe stärkt die natürliche Barrierefunktion der Haut, macht sie elastischer und unterstützt sie dabei, sich selbst zu regenerieren. Darüber hinaus schützt sie vor mechanischer Belastung, zum Beispiel beim Sport. Ihre Wirksamkeit und gute Verträglichkeit bei Patienten sind belegt: In einer Anwendungsbeobachtung zur Wirksamkeit bei nichtinfektiöser Vulvitis, Anitis und Balanitis, u. a. aufgrund von Lichen sclerosus, wiesen zum Studienende nach 6 Monaten 33,3 Prozent der 75 Teilnehmenden keine Beschwerden mehr auf. 45,3 Prozent verbesserten ihren Global Clinical Score um mehr als 75 Prozent.⁶ Eine monozentrische Anwendungsbeobachtung untersuchte die Wirksamkeit von Deumavan® Schutzsalbe bei verschiedenen Vulvaerkrankungen, u. a. bei Lichen sclerosus. Sowohl der modifizierte Global Clinical Score als auch der modifizierte Global Symptoms Score verbesserten sich signifikant, ebenso wie der Dermatology Life Quality Index. Die Ergebnisse der Fragebögen zur Selbsteinschätzung sprechen für eine hohe Patientenzufriedenheit.⁷ Im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung zu anovulvären Irritationen bewerteten 79 Prozent der Probanden die Verträglichkeit von Deumavan® Schutzsalbe als hervorragend oder gut.⁸

Lichen sclerosus in der Kinderurologie

„Bei Lichen sclerosus handelt es sich üblicherweise um eine chronische Erkrankung, die oft einer lebenslangen Betreuung bedarf. Bei Beginn im Kindesalter kann vor allem bei Mädchen nicht von einer dauerhaften Remission ausgegangen werden“, erläuterte Dr. Promm. Bleibt der Lichen sclerosus untherapiert, kann es bei Jungen zu einer Phimose, Meatusenge oder Urethrastrikturen kommen. Bei Mädchen sind vor allem Juckreiz, Schmerzen, Verklebungen und Vernarbungen die Folgen. Zudem kann die Krankheit bei beiden Geschlechtern zu Missempfindungen, psychosexuellen Beschwerden und malignen Veränderungen führen. „Als initiale Behandlung für den Lichen sclerosus wird die tägliche orale Applikation von Steroiden für 3 Monate empfohlen. Ein chirurgischer Eingriff ist im Kindesalter nahezu ausschließlich bei Jungen angezeigt. Bei ausbleibender Vollremission durch die initiale Behandlung ist bei männlichen Patienten die vollständige Zirkumzision zu empfehlen. Bei der Therapie mit Steroiden wird ein zusätzliches Auftragen von fetthaltigen Salben empfohlen“, so Dr. Promm.

■ 060912

Quelle:

Presseaussendung der Petersen & Partner Pharma Marketing GmbH vom 15. Juli 2024

Literatur:

1 Günthert A: info@gynäkologie 2016; 4: 5-7 2 Fan R et al.: JAMA Dermatol 2022; 158(8): 953-4 3 Kirtschig G, Kinberger M: Dermatologie 2024; 75(1): 22-9 4 Kirtschig G et al.: https://www.lichen sclerosus.ch/custom/data/ckeditor-files/Information_fr_Arzte/LSGuidelineUpdate2023.pdf; zuletzt aufgerufen am 2. 8. 2024 5 IQVIA Diagnosis Monitor Verordnungen MAT 09/2023 6 Bohbot JM, Druckmann R: J Genit Syst Disor 2016; 5: 3 7 Belilovsky de C, Bohbot JM: J Womens Health 2019; 8(3) 8 Bohbot JM et al.: Der Privatarzt Gynäkologie. Sonderdruck Oktober 2014

Genial fürs Genital

Deumavan Schutzsalbe

Wasserfreie Fettsalbe für die Haut im Intimbereich.

Ihr feiner Schutzfilm macht die anogenitale Haut glatt und geschmeidig – und Deumavan Schutzsalbe so genial.

Hormonfrei, ohne Alkohol, ohne Emulgatoren – hypoallergen.

JETZT Deumavan® KENNENLERNEN und gratis:

- Musterpaket bestellen:
office@eimermacher.at | 07242-46909-0
- CME-Punkte sammeln:
<https://deumavan.com/cme-fortbildungen>



Deumavan ist die von Urologen am meisten verordnete Intimschutzsalbe*

- Lindert Juckreiz, Brennen, Wundsein und Trockenheit bei nicht-infektiösen Erkrankungen im Anogenitalbereich
- Unterstützt die Hautbarriere im Schutz vor mechanischer Beanspruchung und vor Infektionen
- Wirksamkeit klinisch belegt

Praxiserfahrungen mit PARPI-Kombinationstherapien beim mCRPC

PARPIs als Therapieoption beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom zeigen einen signifikanten Nutzen hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens bei einem erhöhten Risiko hämatologischer Nebenwirkungen. Prof. Gero Kramer, Universitätsklinik für Urologie, Medizinische Universität Wien, stellte im Rahmen der 50. Tagung der Bayerischen Urologenvereinigung und der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie (ÖGU) zwei mCRPC-Fallbeispiele vor, die diese Themen aufgriffen und verdeutlichten.

Fall 1: tiefes Ansprechen und schnelle Schmerzreduktion unter Abirateron plus Olaparib

Der erste vorgestellte Patient war 59 Jahre alt und wurde 2021 mit einem ossär metastasierten Adenokarzinom der Prostata diagnostiziert, das ein großes Volumen aufwies und als Hochrisikotumor eingeschätzt wurde. Das PSA lag bei 25 ng/ml, eine Biopsie ergab einen Gleason-Score von 10 mit ECOG 0 und VAS 0. Es lagen keine Komorbiditäten vor, und eine genetische Testung zeigte einen negativen Mutationsstatus.

In diesem hormonsensitiven (De-novo-mHSPC-)Setting wurde im April 2021 eine chemohormonale Therapie bestehend aus Androgen-Entzugstherapie (ADT) und Docetaxel-Gabe ab September 2021 eingeleitet. Der Patient zeigte einen Progress, wurde als kastrationsresistent (mCRPC) klassifiziert und erhielt zwei Radionukleotid-Therapien mit 4 Zyklen Lutetium-PSMA von April 2022 und einem Zyklus Actinium-225-PSMA im Oktober 2022. Eine Behandlung mit einer neuen Hormontherapie (NHT) wurde aufgrund der möglichen Nebenwirkungen vom Patienten abgelehnt.

Im Dezember 2022 erfolgte die Erstvorstellung an der Urologieabteilung der Medizinischen Universität Wien. Der Patient war sehr selbstbestimmt und bestand auf Therapien, die bei maximalem Nutzen nur ein Minimum an Nebenwirkungen und Kontrollen verlangten, was die Therapiefindung erschwerte.

Der Patient hatte eine massive Schmerzprogression in der unteren Lendenwirbel-

säule (LWS), die aufgrund einer Metastasierung als VAS 10 klassifiziert wurde, bei einem ECOG 1. Zudem bestand eine radiologische Progression, die sowohl im FDG-PET als auch im PSMA-PET verifiziert wurde: eine Größenprogredienz und vermehrte PSMA-Expression von ossären und Lymphknotenmetastasen. Diese waren teilweise FDG-avid, weswegen eine weitere Behandlung mit Lutetium nicht empfohlen wurde. Der PSA-Wert war von zuvor 35 ng/ml auf 24 ng/ml abgefallen.

Bei einer weiteren Untersuchung im Januar 2023 zeigte der Patient hämatologische Auffälligkeiten, darunter eine deutliche Anämie mit einem Hämoglobin-Wert von Hb 8,1. Die Werte für die Leukozyten lagen bei 9,5/nl und für die Thrombozyten bei 416/nl. Wachstumsfaktoren und Blutkonserven wurden vom Patienten jedoch abgelehnt. Der PSA-Wert war von 24 ng/ml auf 32 ng/ml angestiegen.

PARPI-Kombinationstherapie bei hämatologischen Anzeichen: Gemäß den Leitlinien kann beim mCRPC nach einer Therapie mit ADT plus Docetaxel eine Kombinationstherapie aus Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitoren (ARPI) und Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase-Inhibitoren (PARPI) erfolgen.^{1,2} Zudem entspricht der Patient dem Zulassungstext von Olaparib, der eine Behandlung mit Olaparib in Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit mCRPC, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist, ermöglicht.^{3,4} Da Kombinationstherapien mit PARPI hämatologische

Nebenwirkungen hervorrufen können, stellte sich die Frage, ob die Werte des Patienten als Kontraindikation zu deuten sind.

Die vorliegende Anämie könnte ein Resultat der Vorbehandlungen sein, und auf Empfehlung des Tumorboards stimmte der Patient schließlich der Therapie zu. Die Behandlung mit Abirateron und Olaparib wurde zeitgleich begonnen. Es trat eine Übelkeit auf, und der Patient reduzierte selbstständig die Olaparib-Dosis von 2-0-2 auf 2-0-0, was die Beschwerden linderte (Empfehlung laut Fachinformation bei erster Dosisreduktion: 250 mg BID). Am Tag 32 in der Behandlung wurde die Dosis auf 2-0-1 und am Tag 45 schließlich wieder auf 2-0-2 gesteigert – ohne ein neuerliches Auftreten von Nebenwirkungen. Somit ist eine Dosisreduktion oder eine mögliche Pausierung der PARPI-Therapie ein probates Mittel, um auftretende Nebenwirkungen zu behandeln.⁴

Interessanterweise stieg der Hb-Wert auch ohne Wachstumsfaktoren in der Folge auf > 9 an, was die Vermutung zulässt, dass die anfänglich niedrigen Werte auf die Radioliganden-Therapien zurückzuführen sind. Der Patient zeigte ein sehr gutes Therapieansprechen, am Tag 1 der Behandlung lagen noch Schmerzen am Sitzbein vor (VAS 8), am Tag 4 war der Patient bereits schmerzfrei. Es wurde ein PSA-Abfall von 34 ng/ml auf 15 ng/ml gemessen, und nach 12 Monaten hatte der Patient radiologisch eine stabile Erkrankung. Leider meldete sich der Patient nach einem längeren Urlaub bisher nicht wieder zurück.

Fall 2: starkes Ansprechen auf Abirateron plus Olaparib

Der zweite Fall war ein 85-jähriger Patient, der 2015 einer radikalen Prostatektomie unterzogen wurde – mit anschließender ADT-Monotherapie. Es folgte eine zusätzliche Radiotherapie der Loge und Beckenlymphknoten. Weiterhin wurde unter der ADT-Therapie 2020 eine Radiotherapie von inguinalen Lymphknotenmetastasen durchgeführt, die durch ein PSMA-PET festgestellt wurden.

Im Januar 2023 erfolgte die Erstvorstellung am AKH Wien. Der Patient klagte über Kopfschmerzen und wurde von der HNO mit Verdacht auf eine Schädelbasis-Osteomyelitis behandelt. Nach Rücksprache wurde ein PSMA-PET durchgeführt, das eine PSMA-überexprimierende diffuse osteosklerotische Metastasierung im gesamten Stammskelett feststellte, mit Metastasen im linken Humerusschaft und den Nebennieren, zudem hepatale Metastasen, Lymphknoten-SBL links infraklavikulär und retroperitoneal und eine Metastase an der Schädelbasis rechts. Der Patient war kastrationsresistent mit einem PSA-Wert von 65 ng/ml.

Der Patient war körperlich fit mit einem ECOG 0, vorliegende Komorbiditäten waren eine Hypertonie, eine Hyperlipidämie und ein Myokardinfarkt im Jahr 1990. Der Patient erhielt eine Radiatio der Schädelbasis bei symptomatischen Knochenmetastasen. Da der Patient im HSPC-Setting eine ADT-Monotherapie erhielt, wurde er mit Olaparib plus Abirateron weiterbehandelt. Die Ergebnisse der genetischen Testung kamen erst später, der Patient hatte keine Mutationen.

Die Behandlung mit Abirateron startete 1 Monat vor Aufnahme der Olaparib-Behandlung im Februar 2023. Der Patient zeigte ein starkes Ansprechen auf die Therapie, nach 3 Monaten konnte eine Reduktion des PSA-Wertes von ursprünglich 64 ng/ml auf 0,67 ng/ml gemessen werden.

Einen Monat später erfolgte ein PSMA-PET-CT, der ein typisches Ansprechen mit einer zunehmenden Sklerosierung und reduzierter PSMA-Expression der Knochenmetastasen und einer Größenregredienz der Leber- und Nebennierenmetastasen zeigte. Als Nebenwirkung trat lediglich eine geringe Müdigkeit (VAS 3) auf.

Nach 15 Behandlungsmonaten lag der PSA-Nadir bei 0,10, und zum 22. Behand-



Das Foto dient als Beispiel und zeigt weder den Arzt noch einen der Patienten (Sujetbild)

lungsmonat wurde ein leichter PSA-Anstieg auf 0,23 ng/ml gemessen.

Radiologisch handelte es sich um eine stabile Erkrankung mit hämatologischen Nebenwirkungen des Grades 1. Gerade bei einem Patienten mit Lebermetastasen handelt es sich um einen sehr guten Verlauf.

Signifikante rPFS-Verlängerungen bei Risikopatienten: Auch im Vergleich zu den PROpel-Daten zum radiologischen PFS (rPFS) zeigte der Patient ein tiefes Ansprechen.³ Das rPFS war der Primärendpunkt der PROpel-Studie und lag bei 24,8 Monaten unter Olaparib plus Abirateron gegenüber 16,6 Monaten unter Placebo plus Abirateron.³ Somit liegt der vorgestellte Patient immer noch unter der medianen Ansprechzeit. Zusätzlich konnte auch beim Sekundärendpunkt, dem medianen OS, mit 42,1 Monaten ein numerischer, aber nicht signifikanter Überlebensvorteil von 7,4 Monaten erreicht werden.⁵ Es bleibt zu bedenken, dass gerade bei älteren Patienten mit Komorbiditäten und in diesem Fallbericht mit massiven Metastasen das PFS ein wichtiger Faktor ist. Mit der Behandlung konnte über viele Monate ein asymptomatischer Verlauf erreicht werden, was gerade bei dieser Patientenpopulation anzustreben ist.

Eine für Patienten und Angehörige wichtige offene Frage in diesem Stadium der Erkrankung ist das weitere Vorgehen nach einem möglichen Therapieprogress. Ein probates Mittel wäre in diesem Fall eine Biopsie der Lebermetastasen, even-

tuell eine Flüssigbiopsie, und anhand deren eine Reevaluierung der Therapieoptionen. ■

Redaktion: **Torsten U. Banisch, PhD**

■0615

Quelle:

Satellitensymposium der Firma AstraZeneca Österreich GmbH im Rahmen der 50. Tagung der Bayerischen Urologenvereinigung (BUV) und der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie (ÖGU), 2.–4. Mai 2024, München

Die Erstpublikation dieses Artikels erfolgte in Spectrum Urologie Ausgabe 2/2024.

Literatur:

- 1 Fizazi K, Gillessen S: Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. *Ann Oncol* 2023; 34(6): 557-63
- 2 S3-Leitlinie Prostatakarzinom 2021; Version 7.0 – Mai 2024 AWMF-Registernummer: 043-022OL
- 3 Clarke NW et al.: Abiraterone and Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM Evid* 2022; 1(9): EVID0a2200043
- 4 Lynparza®-Fachinformation, Stand August 2024
- 5 Saad F et al.: Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023; 24(10): 1094-1108

Entgeltliche Einschaltung

Im Auftrag von
AstraZeneca Österreich GmbH und Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Fachkurzinformation siehe Seite 63
AT-12637, AT-LYN-00505, 09/2024

Fachkurzinformation zu Inserat 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. 2024_09_Abiral®_I_ÖGU_01_01

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 21

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 Guanylatcyclyase-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 arteriitischen 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.

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 23

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: TESTOGEL 50 mg transdermales Gel im Beutel. 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Ein g-Beutel mit 5 g gel enthält 50 mg Testosteron. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Ethanol. 3. DARREICHUNGSFORM: Transdermales gel. Transparentes bzw. leicht opalisierendes, farbloses Gel im Beutel. 4. GEGENANZEIGEN: Dieses Arzneimittel ist kontraindiziert: - bei Patienten mit bekanntem Prostatakarzinom oder Brustkrebs bzw. bei Verdacht auf diese Erkrankungen, - bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Gels. 5. INHABER DER ZULASSUNG: Laboratoire Besins International, 3, rue du Bourg l'Abbé, F-75003 Paris, Frankreich. 6. REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT: Rezept- und apothekenpflichtig. 7. PHARMAKODYNAMISCHE EIGENSCHAFTEN: Pharmakotherapeutische Gruppe: Androgene. ATC Code: G03B A03. 8. STAND DER INFORMATION: 09/2020. Die Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 47

▼ 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. Stand der Information: Juni 2024. 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. 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, 5020 Salzburg.

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 49

Nocutil 0,1 mg – Tabletten, Nocutil 0,2 mg - Tabletten. Zusammensetzung: Nocutil 0,1 mg Tabletten: 1 Tablette enthält 0,1 mg Desmopressinacetat entsprechend 0,089 mg Desmopressin. Nocutil 0,2 mg Tabletten: 1 Tablette enthält 0,2 mg Desmopressinacetat entsprechend 0,178 mg Desmopressin. Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Nocutil 0,1 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 60 mg Lactose-Monohydrat. Nocutil 0,2 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 120 mg Lactose-Monohydrat. Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat. Kartoffelfeststärke. Povidon, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid. Anwendungsgebiete: Zur Behandlung der primären Enuresis nocturna bei Kindern ab 5 Jahren nach Ausschluss organischer Ursachen und wenn andere, nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen erfolglos waren. Zur Behandlung des Vasopressin-sensitiven zentralen Diabetes insipidus. Zur symptomatischen Behandlung der Nykturie bei Erwachsenen, die mit nächtlicher Polyurie assoziiert ist, d.h. wenn die nächtliche Harnmenge die Blasenkapazität übersteigt. Nocutil wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 5 Jahren. Gegenanzeigen: - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile. - Habituelle oder psychogene Polydipsie (mit einer Urinproduktion von mehr als 40 ml/kg/24 Std). - Bekannte Herzinsuffizienz oder Verdacht auf Herzinsuffizienz sowie andere Zustände, die eine Therapie mit Diuretika erforderlich machen. - Bereits bestehende Hyponatriämie. - Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH). - Behandlung mit Diuretika. - Mäßig starke bis schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min). - Willebrand-Jürgens-Syndrom (Subtyp IIb). - Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP). Pharmakotherapeutische Gruppe: Pharmakotherapeutische Gruppe: Vasopressin und Analoga. ATC Code: H01BA02. Packungsgrößen: Nocutil 0,1 mg - Tabletten -> 30 Stück. Nocutil 0,2 mg - Tabletten -> 15 Stück und 60 Stück. Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig. Zulassungsinhaber: Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn, Telefon: 0043/5354/5300-0, Telefax: 0043/5354/5300-710. Stand der Information: Mai 2022. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 55 und Artikel 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). Endometriumkarzinom. Lynparza in Kombination mit Durvalumab wird angewendet für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit primär fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Profilizenz (pMMR), deren Erkrankung während der Erstlinienbehandlung mit Carboplatin und Paclitaxel nicht progredient war. **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:** 08/2024. 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.

Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 56

Talzenna 0,1 mg Hartkapseln Talzenna 0,25 mg Hartkapseln. **Talzenna 1 mg Hartkapseln** Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Talzenna 0,1 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält Talazoparibosilat, entsprechend 0,1 mg Talazoparib. Talzenna 0,25 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält Talazoparibosilat, entsprechend 0,25 mg Talazoparib. Talzenna 1 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält Talazoparibosilat, entsprechend 1 mg Talazoparib. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Kapselinhalt: Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet. Kapselhülle 0,1 mg: Hypromellose, Titandioxid (E 171); Kapselhülle 0,25 mg: Hypromellose, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Titandioxid (E 171); Kapselhülle 1 mg: Hypromellose, Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Titandioxid (E 171). **Drucktinte:** Schellack (E 904), Propylenglycol (E 1520), Ammoniakwasser (E 527), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Kaliumhydroxid (E 525). **Anwendungsgebiete:** Mammakarzinom: Talzenna wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom aufweisen. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und/oder einem Taxan im (neo)adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, sie waren für diese Behandlungen nicht geeignet (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollten außerdem bereits eine endokrin-basierte Therapie erhalten haben oder für diese als nicht geeignet eingestuft sein. Prostatakarzinom: Talzenna wird in Kombination mit Enzalutamid zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) angewendet, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. Stillen (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XK04. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgien. **Stand der Information:** April 2024. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen** entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Fachkurzinformation zur Pharma-News auf Seite 57

1. **BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS:** Lutrate 3-Monats-Depot 22,5 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Depot-Injektionssuspension. 2. **QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG:** Jede Durchstechflasche enthält 22,5 mg Leuprorelinacetat (entspricht 21,42 mg Leuprorelin freier Base). 1 ml rekonstituierte Suspension enthält 11,25 mg Leuprorelinacetat. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 5. 3. **ANWENDUNGSGEBIETE:** Lutrate 3-Monats-Depot ist indiziert für palliative Behandlung von Hormon-abhängigem fortgeschrittenem Prostatakrebs. 4. **GEGENANZEIGEN:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (LHRH) Analoga oder einen der in Abschnitt 5 genannten sonstigen Bestandteile. Berichte über anaphylaktische Reaktionen auf synthetisches LHRH oder agonistische LHRH Analoga wurden in der medizinischen Literatur berichtet. Frühere Orchiektomie: Lutrate 3-Monats-Depot darf nicht als einzige Behandlung für Patienten mit Prostatakrebs und mit nachgewiesener Rückenmarkkompression oder spinalen Metastasen eingesetzt werden. Lutrate 3-Monats-Depot ist nicht indiziert für die Anwendung bei Frauen. Lutrate 3-Monats-Depot ist nicht indiziert für die Anwendung bei pädiatrischen Patienten. 5. **LISTE DER SONSTIGEN BESTANDTEILE:** Bestandteile des gefriergetrockneten Pulvers (Durchstechflasche): Polysorbat 80, Mannitol (E 421), Carmellose Natrium (E 466), Triethylcitrat, Poly-(Milchsäure) (PLA). Bestandteile des Lösungsmittels (Fertigspritze): Mannitol (E 421), Natriumhydroxidlösung (zur pH-Einstellung), Salzsäurelösung (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke. 6. **INHABER DER ZULASSUNG:** Kwizda Pharma GmbH, Effingergasse 21, 1160 Wien, Österreich. 7. **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. 8. **PHARMAKODYNAMISCHE EIGENSCHAFTEN:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Endokrine Therapie, Hormone und verwandte Mittel, Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga, ATC Code: L02AE02. 9. **STAND DER INFORMATION:** 06/2024. Die Informationen zu den Abschnitten Warnhinweise, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

FORTBILDUNGSTAGUNG
der Österreichischen Gesellschaft für
**UROLOGIE UND
ANDROLOGIE**
mit Jahreshauptversammlung der ÖGU



DESIGN CENTER LINZ, 07.– 09.11.2024

Veranstalter:

Fortbildungskommission der
Österreichischen Gesellschaft für
Urologie und Andrologie

Wissenschaftliche Leitung:

Prim. Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Harun Fajkovic, MSc F.E.B.U.
Leiter der klinischen Abteilung für Urologie und Andrologie,
Universitätsklinikum St. Pölten

Gesamtorganisation:

convention.group GmbH
T: +43 1 869 21 23 | F: DW-18
office@conventiongroup.at



Anmeldung & Information:
www.uro-fbk.at

