



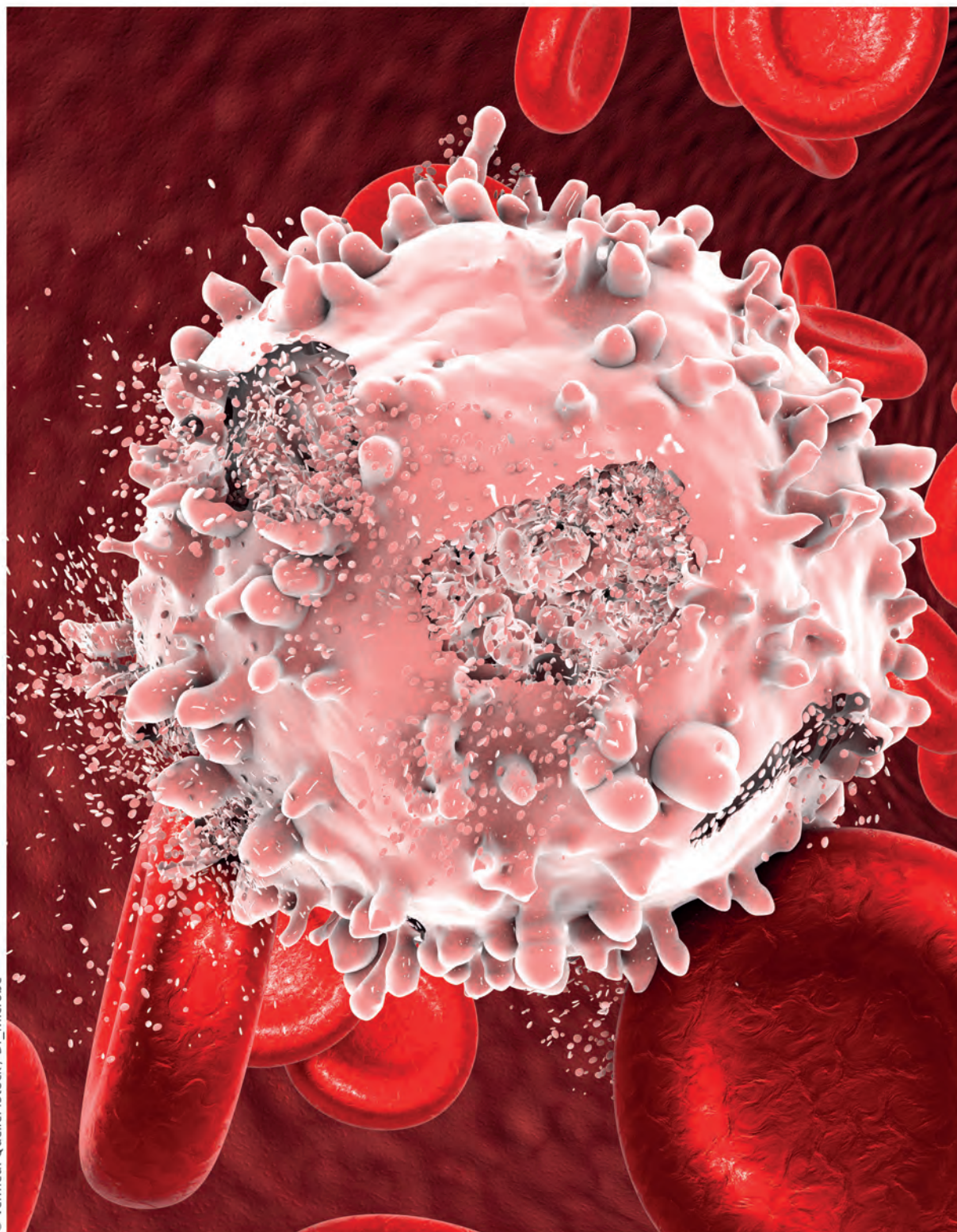
Österreichische
Gesellschaft für Urologie
und Andrologie

Nachrichten der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie

Ausgabe

57

28. Jahrgang 2018



© vermed. Quelle: iStock / Dr. Microbe

Immunologie in der Urologie

IMPRESSUM:

Herausgeber und für den Inhalt verantwortlich:

Prim. Univ. Prof. Dr.
Stephan Madersbacher, FEBU
Abteilung für Urologie und Andrologie
Kaiser-Franz-Josef-Spital
Kundratstraße 3, 1100 Wien
stephan.madersbacher@wienkav.at

Prim. Univ. Doz. Dr. Eugen Plas, FEBU,
FECSM
Abteilung für Urologie
Hanusch-Krankenhaus
Heinrich-Collin-Straße 30, 1140 Wien
eugen.plas@wgkk.at

Past-Herausgeber:

1990-2001:
Univ. Prof. Dr. Herbert Lipsky, Graz

2001-2012:
Univ. Prof. Dr. Othmar Zechner, Wien

Produktion / Marketing:

vermed, Fortbildung in der Medizin G.m.b.H.
St. Peter-Pfarrweg 34/11/47, 8042 Graz
Tel.: 0316 / 42 60 82
Fax: 0316 / 42 60 71
E-mail: office@vermed.at
Verantwortlich: Mag. Walter J. Stöckl

ISSN 2307-5597

Folgenden Firmen sei für die Unterstützung herzlich gedankt:

ANGELINI Pharma Österreich GmbH
ASTELLAS Pharma Ges.m.b.H.
BRISTOL-MYERS SQUIBB Ges.m.b.H.
EDAP TMS GmbH
GEBRO Pharma GmbH
JANNSEN-CILAG Pharma GmbH
MEDA Pharma GmbH –
A Mylan Company
MERCK SHARP & DOHME Ges.m.b.H.
Pharmazeutische Fabrik MONTAVIT Ges.m.b.H.
PFIZER Corporation Austria Ges.m.b.H.
ROCHE Austria GmbH
SANOVA Pharma GmbH
TAKEDA Pharma GmbH

Die NÖGU – Nachrichten der
Österreichischen Gesellschaft für
Urologie und Andrologie:
Das offizielle Organ der ÖGU

4 Editorial

HAUPTTHEMA: Immunologie in der Urologie

- 8 Editorial zum Hauptthema „Immunologie in der Urologie“.**
I. Heidegger-Pircher, Innsbruck
- 10 Immunologie: Basiswissen für Urologen.**
M. Grabbert, M. Schmutz, D. Pfister, A. Heidenreich, Köln, D
- 13 Immunologie und Nierenzellkarzinom.** R. Pichler, Innsbruck
- 20 Immunologie und Urothelkarzinom.** K.M. Gust, D. D’Andrea,
I. Resch, Wien
- 25 Immuntherapie des Prostatakarzinoms.** K. Pummer, Graz
- 29 HPV bei Erwachsenen.** B. Müller, Innsbruck
- 32 Versteckte Gefahr HPV – Sichtweise der Kinderurologie.**
M. Harms, J. König, J. Oswald, Linz
- 36 Immunologie von Harnwegsinfektionen.** M. Nairz, G. Weiss, Innsbruck
- 42 Immunologische Aspekte der Prostatitis.** H. Griebner, L. Lusuardi,
Salzburg
- 45 Die Seite des Präsidenten.** H.C. Klingler, Wien
- 47 Gedanken des Generalsekretärs.** St. Madersbacher, Wien
- 48 Aus der Fortbildungskommission.** St. Krause, Linz
- 49 Aus dem AK Urologische Onkologie.** K. Grubmüller, Krens
- 50 Aus dem AK Laparoskopie und roboterassistierte Chirurgie.**
L. Wagenhuber, Vöcklabruck; M. Stolzlechner, Wien
- 51 „Breaking News“**
- 52 Leben in und mit Parallelgesellschaften.** E. Plas, Wien
- 54 Stimmen aus der Urologie**
- 57 Urologische Studien in Österreich**
- 65 FEUILLETON**
Ist Courage noch ein Qualitätsbegriff in unserer Gesellschaft?
O. Zechner, Wien
- 70 TERMINE**
- 73 PRODUKTE / NEUHEITEN**

uriVesc®



Zur Therapie der **überaktiven** Blase



1x täglich
1 Retard-
kapsel

- Keine Liquorgängigkeit¹
- Mittel der ersten Wahl für ältere Patienten (Priscus)²

¹ Staskin, et al. Int J Clin Pract. 2010 Aug; 64(9): 1294-1300. ² Holt S, et al. PRISCUS-Liste potenziell inadäquater Medikation für ältere Menschen. 2011.

Editorial

Sie wollen an einer Tagung teilnehmen? – Bitte sehr, wer zuerst kommt, mahlt zuerst!!

Dass sich die Welt in einem Umbruch (für Pessimisten – Zusammenbruch) befindet, sehen, lesen, hören wir tagtäglich. Mut zur Erneuerung ist gefordert (!! – als ob uns bei all den Reglementierungen der Mut zur Kreativität und Innovation (un)bewusst vollständig genommen (= verloren) geht. Nun hat die Weltwirtschaftskrise ja nicht Halt vor Medizin und allen assoziierten Bereichen (= Industrie) gemacht. Der Kuchen wird bekanntlich nicht größer, sondern bleibt in der Regel gleich groß, außer größere Formen werden angewandt. Diese wollen Länder und Staaten natürlich nicht, somit bleibt der Kuchen in der Regel immer gleich groß.

Die Kooperation zwischen Medizin und Industrie ist seit langem ein Dorn in so manchem Auge, da sicherlich über viele Jahre das System, gerade solange noch keine „9/11“, Börsencrash etc. vorhanden waren intensiv „genützt“ wurde. So mancher Arzt/Ärztin profitierte von den Zuwendungen der Firmen zumindest gut, wenn nicht sogar sehr gut. Dann wurden zunehmende Regulierungen getroffen und im Schulterschluss der Ärztekammer mit Pharmaindustrie ein Verhaltenscodex zur Kooperation der Ärzteschaft mit Pharmafirmen („Pharmig – Transparenz schafft Vertrauen“) geschaffen, der als Leitlinie den Betroffenen klare Vorgaben geben soll, um deren Kommunikation, Interaktion und Unterstützung zu regeln. Wie jedes Pendel schlägt auch dieses von ursprünglich quasi kompletter Anarchie vor einigen Jahrzehnten auf die gegenüberliegende Seite mit „totaler Kontrolle“, „Big Brother is watching you“ oder was immer für Slogans man anwenden möchte, aus.

Dies betrifft nun auch die Unterstützung von Kongressreisen, die zunehmend reguliert, reglementiert und restriktiv gehalten wird. Steht dies alles in der Pharmig-Richtlinie? – Nun, bei weitem nicht so, aber man kann, wie immer, Vieles in Vieles interpretieren. Die aktuellste Praxis kam von einer Firma, die nun ein Programm erstellte, damit sich interessierte Ärzte online anmelden und

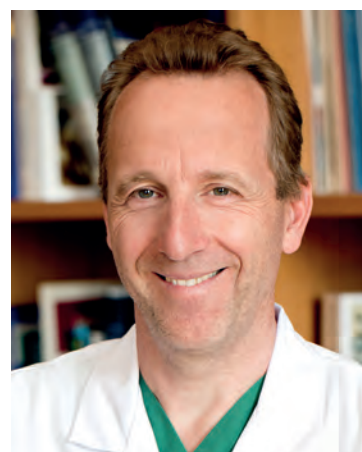
„einchecken“, wenn dann alle Plätze weg sind – Pech gehabt! Sie alle kennen Systemoptimierer, die sicherlich auf welche Art und Weise immer, leichter, eher, rascher zu den gewünschten Veranstaltungen kommen, als der/die „einfache“ Arzt/Ärztin. Sind wir wirklich nur noch Bittsteller in einem System, das von unserer Leistung lebt und, wie wir momentan zwar etwas seltener, aber bis vor kurzem quasi programmatisch perseverierend, im besten Gesundheitssystem der Welt lebend, es haben und auch nicht verändern wollen. Wenn Änderung, dann orientieren wir uns „erfreulicherweise“ an dem britischen System!! – Ob sich Lobbyisten dieses Systems bewusst sind, dass gerade dort eine besonders starke 2-3 (plus ...)-Klassengesellschaft geschürt wird und so mancher ab einem gewissen Alter keine Leistung erhält.

Egal, dies ist nicht das Thema dieses Editorials sondern es geht darum, dass der/die Ärztin quasi verpflichtet wird, sich „täglich“ via Internet zu informieren, ob eine Veranstaltung von einer Firma unterstützt wird oder nicht und wenn, dann so rasch wie möglich dies anzuklicken um – wer zuerst kommt, mahlt zuerst! – auch den Platz zu bekommen. Hat schon jemand darüber nachgedacht, ob es dafür eine Ratio gibt? Suchen wir Fortbildung oder „Online Shopping“ für Reisen? Wie immer eine Frage der Definition, jedoch erscheint es zumindest ungewöhnlich, diese Anforderungen an die „auf Begünstigung hoffenden“ zu stellen. Aber dafür wäre dieses System besonders „transparent“!! Wer glaubt denn wirklich, dass irgendjemand kontrollieren kann bzw. ausgewertet wird, wer sich wann wofür interessiert hat und entsprechend eingeloggt hat? Die sogenannte Transparenz, die zu vollständiger Intransparenz führt. Hier sei nochmals angeführt – der Slogan der Pharmig-Leitlinie lautet – Transparenz schafft Vertrauen!

Wir werden beinahe täglich darüber informiert, was alles bei Fortbildungen nicht mehr geht, da die Pharmig-Richt-



Prim. Univ. Doz. Dr. Eugen Plas,
FEBU, FECSM



Prim. Univ. Prof. Dr. Stephan
Madersbacher, FEBU

Wer glaubt denn wirklich, dass irgendjemand kontrollieren kann bzw. ausgewertet wird, wer sich wann wofür interessiert hat und entsprechend eingeloggt hat? Die sogenannte Transparenz, die zu vollständiger Intransparenz führt.

UNIDROX® klärt einfach!

LUNGE KLAR

ZUR BEHANDLUNG DER AKUTEN
EXAZERBATION EINER
CHRONISCHEN BRONCHITIS



BLASE KLAR

ZUR BEHANDLUNG VON
INFEKTIONEN DER
UNTEREN HARNWEGE



Breitbandantibiotikum

UNIDROX® 600mg
Wirkstoff: Prulloxacin

10 Filmtabletten zum Einnehmen



1x
täglich
reicht!

linine „so streng“ ist und es leider deshalb – wirklich nur deshalb – nicht geht, etwas zu unterstützen. Nun, so streng sind sie gar nicht, sondern so wie vieles in Österreich relativ breit gefasst - klar „hard core“ geht immer, aber profitiert davon nicht nur eine Partei? Hat sich einmal jemand gefragt, wie viel Unterstützungsausgaben durch den restriktiven Umgang sich Firmen erspart haben? Budgetzahlen lassen sich immer steigern, bessern, verschönern, aber kommt dies auch beim Mitarbeiter und/oder Endverbraucher, in diesem Fall dem Arzt an? Die Ausgaben, die für Firmen in den letzten 10 Jahren modifizierbar waren, sind Unterstützungen von Fortbildungsreisen und/oder Veranstaltungen. Sie können heutzutage beinahe keine Firma zu einer Unterstützung motivieren, wenn nicht ein Kernthema des Unternehmens darin inhaltlich vertreten ist.

Nun orientieren wir uns nur noch an „Mainstream“-Themen, dann werden uns wesentliche Teile der Fortbildung verloren gehen, außer Interessierte kommen dafür selber auf, der Arbeitgeber unterstützt dies oder wir lassen sie einfach weg. Letzteres ist zu befürchten, dass es am wahrscheinlichsten eintritt – so reduzieren wir die Urologie „scherzerweise“ auf Mainstream, dass da wäre.... Ist es wirklich die Uroonkologie, die an vielen Abteilungen in toto nicht mehr durchgeführt wird? Nein – die BPH, jedoch wer nimmt aktiv am Arbeitskreis Prostata von knapp 700 österreichischen Urologen teil? Da wäre noch ...? Es sind die Randgebiete, die dieses Fach spannend und interessant machen und wo es gilt, an Veranstaltungen teilzunehmen bzw. diese zu organisieren – ohne Beeinflussung der Programmgestaltung.

***Es sind die
Randgebiete, die dieses
Fach spannend und
interessant machen und
wo es gilt, an
Veranstaltungen
teilzunehmen bzw.
diese zu organisieren –
ohne Beeinflussung der
Programmgestaltung.***

einflussung der Programmgestaltung. Wir verlieren zunehmend den kooperativen Status und werden zu Mitläufern im medizinischen Alltag, nun auch beim Ansuchen um Fortbildung – seien Sie schnell, dann kriegen Sie etwas!! Wollen wir das wirklich? Wir dürfen uns nicht alles „auf's Aug“ drücken lassen, wo sind die kritischen Stimmen, die dies für eine Gesellschaft, unsere Gesellschaft, abwehren und für transparente Unterstützung einsetzen. Beinahe jedes Editorial endet damit – es sind wir, die (mit)gestalten, sonst werden wir gestaltet und das kann und darf nicht unser Ziel sein.

Die oben angeführten Kritikpunkte waren eine der Rationale für die Durchführung einer Sitzung des ÖGU-Vorstandes mit der Industrie. Es nahmen leitende Mitarbeiter von über 20 Firmen an dieser durchaus produktiven, zwei-stündigen Sitzung Teil. Das Ziel war, Strategien zu entwickeln, um die Kooperation mit der Industrie in Zukunft zu verbessern. In einem ersten Schritt wurde vereinbart, den Finanzierungsbedarf der urologischen Abteilungen betreffend der Unterstützung von Kongressen zu erheben, da dies nur 36 Abteilungen in Österreich betrifft. In weiterer Folge werden Überlegungen und Gespräche zur Finanzierung von Fortbildungen für selbstständige Fachärzte erfolgen. Es geht nicht um Limitierungen von Fortbildung oder gar nur „Erlangung gesteuerten Wissens“, sondern den Erhalt einer möglichst breiten Basis an Unterstützung urologischer Kernthemen insbesondere aber auch der Randgebiete, die gerade von der Industrie nur stiefmütterlich betreut werden. Grundsätzlich muss man sich bei diesem Problem leider darüber bewusst sein, dass der Arbeitgeber für die Gewährleistung von Fortbildung und Wissen gesetzlich beauftragt ist. Ob dies auch in Zukunft so bleiben wird, sei zu erhoffen, jedoch wohl wie bisher reinste Utopie, somit brauchen wir die Kooperation, aber auch unsere Kooperationspartner brauchen uns. Es geht nicht um – „Ober sticht Unter“ sondern um ein „Gemeinsam weiterentwickeln“. Jegliche Idee zu diesem Thema ist willkommen und wir freuen uns, wenn aus der urologischen Community Vorschläge dazu kommen.

E. Plas, St. Madersbacher



Partner der Urologen



WERDEN SIE AKTIV. DAMIT ER AKTIV BLEIBT.

DIE ZUVERLÄSSIGE HORMONTHERAPIE BEIM PROSTATAKARZINOM



WIRKSAM
Effektivität durch
Studien belegt



INNOVATIV
Galenik mit nur
1 ml Flüssigkeit



PATIENTENFREUNDLICH
Fast schmerzfreie Applikation

LEUPRORELIN  **Enantone**[®]
LHRHa - Monats - Depot

LEUPRORELIN  **Trenantone**[®]
LHRHa 3 Monats - Depot

LEUPRORELIN  **Sixantone**[®]
LHRHa 6-Monats-Depot

Hauptthema

Editorial

I. Heidegger-Pircher

„Immunologie in der Urologie“

Durch das zunehmende Verständnis der komplexen Zusammenhänge des Immunsystems und deren Beteiligung an diversen zellulären Regulationsmechanismen hat sich in den vergangenen Jahren die Aktivierung oder Blockade des Immunsystems als Behandlungsoption diverser Erkrankungen in der urologischen Therapielandschaft etabliert. Während die Immuntherapie beim metastasierten Urothel- oder Nierenzellkarzinom in den letzten Jahren in aller Munde ist, werden andere immunmedierte urologische Erkrankungen oft nur stiefmütterlich behandelt.

Daher hat sich die vorliegende NÖGU-Ausgabe zum Ziel gesetzt, einen weitreichenden Überblick über den aktuellen Stellenwert der Immunologie in der Urologie zu geben.

Einleitend erklärt **Dr. Grabbert** aus der Universitätsklinik für Urologie Köln die Grundlagen der Immunologie und veranschaulicht den molekularen Wirkmechanismus von BCG-Therapie sowie von Checkpoint-Inhibitoren.

Welche Rolle Checkpoint-Inhibitoren beim metastasierten Nierenzellkarzinom bzw. beim metastasierten Harnblasenkarzinom spielen und in welcher Therapielinie sie aktuell eingesetzt werden, berichten **Priv. Doz. Dr. Pichler** und **Dr. Gust** aus den Universitätskliniken Innsbruck und Wien. Der der-

zeitige Stellenwert der Immuntherapie in der Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms sowie deren Einsatz als Kombinationstherapie wird vom Vorstand der Grazer Universitätsklinik für Urologie **Univ. Prof. Dr. Pummer** diskutiert.

Humane Papillomaviren (HPV) gehören zu den weltweit am häufigsten sexuell übertragbaren Krankheiten, jedoch ist ebenfalls eine Übertragung bei der Geburt oder durch horizontale Transmissionen möglich. Die Innsbrucker Urologin **Dr. Müller** beschreibt den Stellenwert von HPV Infektionen bei der Entstehung von urologischen Karzinomen, während **Dr. Harms** von der Abteilung für Kinderurologie in Linz über Präventionsmechanismen wie Zirkumzision und Impfung berichtet.

Der Innsbrucker Immunologie **Dr. Nairz** beschreibt ausführlich Immunmechanismen, um Infektionen zu verhindern. Er betont jedoch, dass die Immunologie der ableitenden Harnwege derzeit noch in den Kinderschuhen steckt und dass ein besseres Verständnis nötig ist, um neue Behandlungsmöglichkeiten und präventive Strategien entwickeln zu können.

Abschließend berichtet der **Dr. Griebner** vom Universitätsklinikum Salzburg, dass autoimmunologische Aspekte eine wesentliche Rolle in der Entstehung der Prostatitis spielen. Obwohl erste präklinische Daten sehr vielversprechend sind, wird es wohl noch eine Weile dau-



Ass. Prof. Priv. Doz. Dr. Isabel Heidegger-Pircher, PhD, FEBU

ern bis z.B. „small molecules Antagonisten“ Einzug in den klinischen Alltag finden werden.

Ich hoffe, dass Ihnen die vorliegende NÖGU-Ausgabe dabei hilft, einerseits einen Überblick über die Grundlagen der Immunologie zu gewinnen, Ihnen aber auf der anderen Seite aber auch praxisrelevante Informationen bei der Behandlung von Patienten mit immunmodulierenden Medikamenten gibt.

Ass. Prof. Priv. Doz. Dr. Isabel Heidegger-Pircher, PhD, FEBU

Univ. Klinik für Urologie
Med. Universität Innsbruck
Anichstraße 35
6020 Innsbruck

isabel-maria.heidegger@i-med.ac.at



*mCRPC:
Auch eine Frage
der Lebensqualität*

- > **EFFEKTIVE TUMORKONTROLLE¹**
- > **THERAPIE: ZEITLICH FLEXIBEL*¹**

Erstattet in der gelben Box²

* Einnahme zeitlich flexibel und unabhängig von den Mahlzeiten

Referenzen: 1. Xtandi Fachinformation, Stand 02/2018.

2. https://www.ris.bka.gv.at/Dokumente/Avsv/AVSV_2015_0160/AVSV_2015_0160.pdf, Stand 05/2018

Astellas Pharma Ges.m.b.H., Donau-City-Straße 7, 1220 Wien, Tel: +43 1 877 26 68, E-Mail: office.at@astellas.com

Xtandi™
Enzalutamid

XTD/2018/0031/AT

FACHKURZINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS - Xtandi 40 mg Weichkapseln **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG** - Jede Weichkapsel enthält 40 mg Enzalutamid (siehe Abschnitt 2 der SmPC), **SONSTIGER BESTANDTEIL MIT BEKANNTER WIRKUNG**, Jede Weichkapsel enthält 57,8 mg Sorbitol (siehe Abschnitt 6.1 der SmPC). **LISTE DER SONSTIGEN BESTANDTEILE: KAPSELINHALT** - Macroglycerylacrylate 400, Butylhydroxytoluol (E 320), Butylhydroxytoluol (E 321), **KAPSELHÜLLE** - Gelatine, Lösung von partiell dehydratisiertem Sorbitol (Sorbitol, Sorbitan) Glycerol, Triantidol (E 171), Gereinigtes Wasser, **DRUCKTINTE** - Eisen(II,III)-oxid (E 172), Poly(phthalsäure-co-vinylacetat) **3. ANWENDUNGSGEBIETE** - **XTANDI IST ANGEZEIGT** - zur Behandlung erwachsener Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (kastrationsresistant prostate cancer, 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 Abschnitt 4.6 der SmPC). **5. BESONDERE WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ANWENDUNG RISIKO VON KRAMPFANFÄLLEN** - Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Xtandi bei Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte oder anderen prädisponierenden Faktoren. Diese schließen unter anderem folgende Faktoren mit ein: zugrundeliegende Gehirnverletzung, Schlaganfall, primären Hirntumor, Hirnmetastasen oder Alkoholkonsum. Außerdem könnte das Risiko für Krampfanfälle bei Patienten steigen, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die die Krampfschwelle senken. Die Entscheidung, die Behandlung fortzusetzen, sollte bei Patienten, die Krampfanfälle entwickeln, von Fall zu Fall getroffen werden. **POSTERIORES REVERSIBLES ENZEPHALOPATHIE-SYNDROM** - Es liegen seltene Berichte über posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) bei Patienten vor, die mit Xtandi behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC). PRES ist eine seltene, reversible neurologische Störung, die mit schnell entstehenden Symptomen, einschließlich Krampfanfall, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Blindheit und anderen visuellen und neurologischen Störungen, mit oder ohne assoziiertes Hypertonie, auftreten kann. Die Diagnose eines PRES bedarf der Bestätigung durch eine bildgebende Untersuchung des Gehirns, vorzugsweise Magnetresonanztomographie (MRI). Es wird empfohlen Xtandi bei Patienten, die PRES entwickeln, abzusetzen. **GLEICHZEITIGE ANWENDUNG MIT ANDEREN ARZNEIMITTELEN** - Enzalutamid ist ein potenter Enzyminduktor und kann zu einem Verlust der Effektivität vieler gängiger Arzneimittel führen (siehe Beispiele in Abschnitt 4.5 der SmPC). Bevor die Behandlung mit Enzalutamid begonnen wird, sollte man sich einen Überblick über die gleichzeitig angewendeten Arzneimittel verschaffen. Die gleichzeitige Anwendung von Enzalutamid mit Arzneimitteln, die empfindliche Substrate für viele metabolisierende Enzyme oder Transporter sind (siehe Abschnitt 4.5 der SmPC), sollte grundsätzlich vermieden werden, falls deren therapeutische Wirkung für den Patienten sehr wichtig ist und falls Dosisanpassungen, basierend auf der Bestimmung der Effektivität oder der Plasmakonzentrationen, nicht einfach durchzuführen sind. Die gleichzeitige Behandlung mit Warfarin und Cumarin-artigen Antikoagulantien sollte vermieden werden. Wird Xtandi gleichzeitig mit einem Antikoagulum gegeben, das durch CYP2C9 metabolisiert wird (wie z. B. Warfarin oder Acenocumolol), sollte der international Normalised Ratio (INR)-Wert zusätzlich kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5 der SmPC). **NIERENFUNKTIONSTÖRUNG** - Da bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung keine klinischen Erfahrungen mit Enzalutamid vorliegen, ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten. **SCHWERE LEBERFUNKTIONSTÖRUNG** - Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wurde eine verlängerte Halbwertszeit von Enzalutamid, möglicherweise bedingt durch eine Zunahme der Verteilung ins Gewebe, beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist weiterhin unbekannt. Eine Verlängerung der Zeit bis zum Erreichen der Steady State-Konzentration ist jedoch zu erwarten, und die Zeit bis zum maximalen pharmakologischen Effekt sowie die Zeit bis zum Einsetzen und Rückgang der Enzyminduktion (siehe Abschnitt 4.5 der SmPC) kann verlängert sein. **KÜRZLICHE KARDIOVASKULÄRE ERKRANKUNGEN** - Patienten mit einem vor kurzem erlittenen Myokardinfarkt (innerhalb der vergangenen 6 Monate) oder mit instabiler Angina pectoris (innerhalb der vergangenen 3 Monate), mit Herzinsuffizienz im NYHA- (New York Heart Association-) Stadium III oder IV (außer bei einer linksventrikulären Auswurfleistung [LVEF] $\geq 45\%$), mit Bradykardie oder mit unkontrolliertem Bluthochdruck wurden aus den Phase-III-Studien ausgeschlossen. Dies sollte berücksichtigt werden, falls Xtandi für solche Patienten verschrieben wird. **ANDROGENDEPRIVATIONSTHERAPIE KANN DAS QT-INTERVALL VERLÄNGERN** - Bei Patienten mit einer Vorgeschichte einer QT-Verlängerung oder mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung und bei Patienten, die als Begleitmedikation Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern können (siehe Abschnitt 4.5 der SmPC), sollten die Ärzte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich dem möglichen Auftreten von Torsade de Pointes abwägen, bevor die Behandlung mit Xtandi begonnen wird. **ANWENDUNG ZUSAMMEN MIT CHEMOTHERAPIE** - Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xtandi bei gleichzeitiger Anwendung mit einer zytotoxischen Chemotherapie ist nicht erwiesen. Die gleichzeitige Anwendung von Enzalutamid hat keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von intravenösem Docetaxel (siehe Abschnitt 4.5 der SmPC), jedoch kann ein vermehrtes Auftreten von durch Docetaxel induzierter Neutropenie nicht ausgeschlossen werden. **SONSTIGE BESTANDTEILE** - Xtandi enthält Sorbitol (E 420). Patienten mit hereditärer Fructoseintoleranz dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen. **ÜBEREMPFINDLICHKEITSREAKTIONEN** - Unter Enzalutamid wurden Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet, die sich durch Symptome wie zum Beispiel Zungenödem, Lippenödem und Pharyngitis manifestieren (siehe Abschnitt 4.8 der SmPC). **6. NEBENWIRKUNGEN ZUSAMMENFASSUNG DES SICHERHEITSPROFILS** - Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind Asthenie/Fatigue, Hitzewallungen, Kopfschmerzen und Hypertonie. Weitere wichtige Nebenwirkungen schließen Stürze, nicht-pathologische Frakturen, kognitive Störungen und Neutropenie ein. Im Krampfanfall trat bei 0,5 % der mit Enzalutamid behandelten Patienten, bei 0,1 % der Patienten, die Placebo erhielten und bei 0,3 % der mit Bicalutamid behandelten Patienten auf. Seltene Fälle des posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms wurden bei mit Enzalutamid behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.4 der SmPC). **TABELLÄRISCHE AUFLISTUNG DER NEBENWIRKUNGEN** - Im Folgenden werden die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien beobachtet wurden, nach ihrer Häufigkeit aufgeführt. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/100$), häufig ($\geq 1/1000$), gelegentlich ($\geq 1/10000$), selten ($\geq 1/100000$), sehr selten ($< 1/100000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). In jeder Häufigkeitskategorie werden die Nebenwirkungen in abnehmendem Schweregrad dargestellt. **Tabelle 1: Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien und nach Markteinführung aufgetreten sind** | **Organklasse nach dem MedDRA-System** | **Nebenwirkung und Häufigkeit** | **Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems** ▶ Gelegentlich: Leukopenie, Neutropenie ▶ Nicht bekannt*: Thrombozytopenie | **Erkrankungen des Immunsystems** ▶ Nicht bekannt*: Zungenödem, Lippenödem, Pharyngitis ▶ **Psychiatrische Erkrankungen** ▶ Häufig: Angst ▶ Gelegentlich: visuelle Halluzinationen, **Erkrankungen des Nervensystems** ▶ Sehr häufig: Kopfschmerzen ▶ Häufig: Gedächtnisstörung, Amnesie, Aufmerksamkeitsstörung, Restless-Legs-Syndrom ▶ Gelegentlich: kognitive Störung, Krampfanfall ▶ Nicht bekannt*: posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom | **Herzerkrankungen** ▶ Nicht bekannt*: QT-Verlängerung (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5 der SmPC) | **Gefäßerkrankungen** ▶ Sehr häufig: Hitzewallungen, Hypertonie | **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** ▶ Nicht bekannt*: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö | **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes** ▶ Häufig: trockene Haut, Juckreiz ▶ Nicht bekannt*: Hautausschlag | **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen** ▶ Nicht bekannt*: Myalgie, Muskelkrämpfe, muskuläre Schwäche, Rückenschmerzen | **Erkrankung der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse** ▶ Häufig: Gynökomastie | **Allgemeine Erkrankungen** ▶ Sehr häufig: Asthenie/Fatigue | **Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen** ▶ Häufig: Stürze | **Spontanmeldungen nach Markteinführung** - Beinhaltende alle Frakturen mit Ausnahme pathologischer Frakturen: **BESCHREIBUNG AUSGEWÄHLTER NEBENWIRKUNGEN** - **KRAMPFANFALL** - In den kontrollierten klinischen Studien kam es bei 11 von 2.051 Patienten (0,5 %), die mit einer täglichen Dosis von 160 mg Enzalutamid behandelt wurden, zu einem Krampfanfall, wohingegen ein Patient ($< 0,1\%$), der Placebo erhielt und ein Patient (0,3 %), der Bicalutamid erhielt einen Krampfanfall erlitt. Die Dosis scheint einen entscheidenden Einfluss auf das Anfälligkeitsrisiko zu haben, wie präklinische Daten und Daten aus einer Dosisskalierungsstudie zeigen. Aus den kontrollierten Studien wurden Patienten mit einem Krampfanfall in der Vorgeschichte oder mit Risikofaktoren für einen Krampfanfall ausgeschlossen. In der AFFIRM-Studie kam es bei sieben von 800 Patienten (0,9 %), die nach einer Chemotherapie eine tägliche Dosis von 160 mg Enzalutamid erhielten, zu einem Krampfanfall. Im Placebo-Arm traten dagegen keine Krampfanfälle auf. Bei einigen dieser Patienten lagen potentiell prädisponierende Faktoren vor, die das Risiko eines Krampfanfalls unabhängig erhöht haben könnten. In der PREVALE-Studie erlitt einer von 871 Chemotherapie-naiven Patienten (0,1 %), die eine tägliche Dosis von 160 mg Enzalutamid erhielten, und ein Patient (0,1 %), der Placebo erhielt, einen Krampfanfall. In den Bicalutamid-kontrollierten Studien erlitten 3 von 380 Chemotherapie-naiven Patienten (0,8 %), die Enzalutamid erhielten, und 1 von 387 Patienten (0,3 %), die Bicalutamid erhielten, einen Krampfanfall. In einer einzigen Studie zur Beurteilung der Inzidenz von Krampfanfällen bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für einen Krampfanfall (davon hatten 1,6 % Krampfanfälle in der Vorgeschichte) erlitten 8 von 366 (2,2 %) Patienten, die Enzalutamid erhielten, einen Krampfanfall. Die mediane Behandlungsdauer betrug 9,3 Monate. Über welchen Mechanismus Enzalutamid möglicherweise die Krampfschwelle senkt, ist nicht bekannt. Könnte aber mit Daten aus In-vitro-Studien erklärt werden, die zeigen, dass Enzalutamid ein aktiver Metabolit an den GABA-aktivierten Chloridkanal binden und diesen inhibieren können. **MELDUNG DES VERDACHTS AUF NEBENWIRKUNGEN** - Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen. Österreich: Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, A-1200 Wien, Fax: +43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.bsig.gv.at/>; **7. PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE** - Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormonantagonisten und verwandte Mittel, Antandrogene ATC-Code: L02BB04 **8. INHABER DER ZULASSUNG** - Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Niederlande **9. 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 **10. STAND DER INFORMATION** - 02/2018 **11. REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT** - Verschreibungspflichtig - *Weitere Angaben zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft, Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.*

Immunologie: Basiswissen für Urologen

M. Grabbert, M. Schmutz, D. Pfister, A. Heidenreich, Köln



Dr. Markus Grabbert

Die Immunologie beschäftigt sich mit den körpereigenen Mechanismen zur Abwehr von Krankheitserregern. Im Zentrum der Forschung steht das Immunsystem, welches mittels zellulären und humoralen Mechanismen versucht, Krankheitserreger zu erkennen und zu inaktivieren. Auch wenn die primäre Funktion die Abwehr von Krankheitserregern ist, so sind die Vorgänge im Körper, die durch das Immunsystem beeinflusst werden vielschichtiger und komplexer. Fehlgeleitete oder übermäßige Immunantworten können zu Autoimmunerkrankungen führen, bei denen es zu irreversiblen Schäden und Gewebsuntergang kommen kann.

Die Möglichkeit, sich das Immunsystem durch Modulation zur Primärprophylaxe zu Nutze zu machen, wurde erstmals Ende des 19. Jahrhunderts beschrieben, als es Pasteur gelang, einen Impfstoff gegen Milzbrand zu entwickeln. Impfungen sind seitdem in ihren unterschiedlichen Ausprägungen ein wichtiger Teil der modernen Medizin. Dabei unterscheidet man grundsätzlich zwei Arten der Impfung. Die aktive Immunisierung ist charakterisiert durch Impfung mit abgeschwächten oder toten Erregern zur Bildung einer erregerspezifischen Immunkompetenz. Bei der passiven Immunisierung hingegen wird ein vorrübergehender Impfschutz durch Applikation von Antikörpern erreicht. Auch in der Behandlung urologischer Krankheitsbilder finden Impfungen ihre Anwendung. Ein Beispiel hierfür ist unter anderem die Auto-Vakzinierung bei chronischen Harnwegsinfektionen (HWI). Bei der Auto-Vakzinierung zur Prophylaxe bei Patienten mit chronischen HWI werden abgetötete Escherichia Coli Bakterien (E. coli) z.B. enteral in Kapselform vom Pa-

tienten aufgenommen. Die dadurch induzierte aktive Immunisierung kann eine erneute HWI mit E. coli-Bakterien, die den häufigsten Erreger von HWI darstellen, verhindern oder abmildern und der Einsatz von Antibiotika verringern [1].

Ein wichtiges Teilgebiet der Immunologie ist Immunonkologie, die sich dem Verständnis immunologischer Vorgänge widmet, die an der Entwicklung sowie der Abwehr von Tumorerkrankungen beteiligt sind. Hieraus hat sich die Immuntherapie bei Krebs entwickelt, die mittlerweile eine ganze Reihe an therapeutischen Ansätzen hervorbringen konnte. Grundlage ist die Theorie, dass Veränderungen der Tumorzellen im Lauf der Karzinogenese als fremd erkannt werden und vom Immunsystem angegriffen werden. Die konventionelle Chemotherapie richtet sich also direkt gegen den Tumor bzw. schnell proliferierende Zellen, wobei die Immunonkologie die vorhandenen Ressourcen des Körpers nutzt, um das Malignom zu attackieren [2]. William Coley gilt als historischer Vater der Immunonkologie. Bereits 1891 injizierte er einem Sarkom-Patienten einen Streptococcus-Stamm und beschrieb in Folge mehrere Fälle von massiven Tumorrückbildungen durch diese bakterielle Vakzinierungen [3].

Die erste und mittlerweile lange etablierte Form der Immuntherapie bei onkologischen Erkrankungen in der Urologie ist die Instillationstherapie mit dem Bacillus Calmette-Guerin-Erreger (BCG) beim nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom (NMIBC). Hierbei macht man sich die lokale körpereigene Immunantwort zu Nutze. Durch Kontakt der Harnblaseschleimhaut mit dem abgeschwächten

BCG-Erreger wird eine künstlich hervorgerufene Entzündung induziert. Die auf diesem Wege vermehrt ausgelöste Migration von T-Lymphozyten und Makrophagen in die Harnblasenwand sorgt für einen gesteigerten Untergang der Tumorzellen. Das seit den 1980er Jahren angewandte Verfahren zeigte in vielen Studien eine ausgesprochen gute Wirksamkeit [4], sodass es weiterhin als adjuvante First-Line-Therapie beim „intermediate- und /high-risk“ NMIBC in den aktuellen Leitlinien der europäischen Urologen-Vereinigung empfohlen wird [5].

In den letzten Jahren haben sich eine Vielzahl moderner Therapeutika in der Therapie fortgeschrittener sowie metastasierter Tumore etablieren können. Diese greifen gezielt an verschiedenen regulatorischen Schaltstellen in der Hemmung der körpereigenen Immunantwort an und werden deshalb „Checkpoint-Inhibitoren“ genannt. Der zentrale Mechanismus zur Abwehr von Tumorzellen durch das eigene Immunsystem ist die Zerstörung der pathologischen Zellen durch die T-Zellen. Zunächst müssen diese jedoch durch Oberflächenproteine der Tumorzellen, die sogenannten Tumorantigene, die als körperfremd erkannt werden, aktiviert werden, woraufhin es zu einer Selektion und Proliferation dieser spezifischen T-Zellen kommt [6].

Dem entgegengesetzt steht, dass Tumorzellen von einer Vielzahl an Blutgefäßen, Immunzellen und extrazellulärer Matrix umgeben sind. Dies wird als „tumor microenvironment“ bezeichnet. Immunologisch besonders interessant erscheinen hier z.B. die myeloiden Suppressorzellen, die vermehrt von Tumorzellen gebildet

werden und die Möglichkeit besitzen, die T-Zell-Antwort zu unterdrücken. Weiterhin finden sich unter o.g. Suppressorzellen auch tumor-assoziierte Makrophagen, die durch Sekretion von Interleukin, Endothelwachstumsfaktor und epidermalem Wachstumsfaktor die Tumorprogression begünstigen und somit ein interessantes zukünftiges immunonkologisches Ziel in der Tumortherapie sein könnten.

Das Immunsystem steht in einem dynamischen Zusammenhang mit der Krebserkrankung, weshalb der Begriff des „Immuno-Editing“ entstanden ist. Dies beschreibt die Interaktion zwischen Tumor und Immunsystem und wird in drei Phasen eingeteilt. Die erste Phase ist die Eliminationsphase, sozusagen der Normalzustand, dass das Immunsystem alterierte Zellen erkennt und mittels verschiedener Mechanismen kontrolliert bzw. zerstört. Zellen, die nicht zerstört werden, treten hiernach in die Phase des Equilibrium ein und werden durch Selektionsmechanismen des Immunsystems kontrolliert, um ein überschießendes Wachstum zu verhindern. Beim Versagen dieser Mechanismen treten die Zellen in die Escape-Phase ein und es entwickeln sich Zellklone, die sich den natürlichen Mechanismen des Immunsystems entziehen und unkontrolliert proliferieren [7].

Die Regulation der T-Zell-Aktivierung ist ein sehr komplexer Prozess, der durch ein Zusammenspiel aktivierender und inhibierender Signale reguliert wird und zum einen eine dauerhafte Immunantwort limitieren und auch gesundes Gewebe vor dem Angriff durch T-Zellen schützen sollen. Ziel der Checkpoint-Inhibitoren ist die Blockade inhibierender Signale, um die natürlichen Mechanismen des Immunsystems zur Zerstörung von Tumoren zu nutzen. So exprimieren Tumorzellen z.B. PD-L1, welches an den PD-1-Rezeptor der T-Zelle bindet und diese inaktiviert. Eine PD-L1-Überexpression der Tumorzelle kann dieser also helfen, sich der natürlichen Aktivierung und Zerstörung durch T-Zellen in der Mikroumgebung des Tumors zu entziehen. Mittels eines Anti-PD-1- oder PD-L1-Antikörpers, der die jeweiligen Bindungsstellen besetzt, kann eine Interaktion zwischen Antigen und Rezeptor verhindert werden und somit eine effektive Invasion der T-Zellen in den Tumor ermöglicht werden [8]. Bevor die T-Zellen in die Mikroumgebung des Tumors eindringen können, müssen Sie durch antigen-präsentierende dendritische Zellen in den Lymphknoten aktiviert

werden. Hierfür ist die Bindung des Antigens an den T-Zell-Rezeptor nötig, die in einer Aktivierung und Proliferation sowie Migration der T-Zellen resultiert. Die Bindung des B7-Rezeptors auf der dendritischen Zelle an den CTLA-4 auf der T-Zelle hat einen kontrollierenden inhibitorischen Effekt. Durch einen Antikörper gegen die CTLA-4-Rezeptoren kann der inhibitorische Effekt reduziert und die T-Zell Antwort auf den Tumor aktiviert werden [7-9].

Einige Beispiele dieser modernen Therapeutika aus der Klasse der Checkpoint-Inhibitoren sind z.B. das Nivolumab sowie das Pembrolizumab (beides PD1-Rezeptor-Antikörper) und das Atezolizumab (PD-L1-Antikörper). Alle drei Substanzen sind in Deutschland in der Therapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Urothelkarzinoms nach Versagen einer platin-basierten Chemotherapie bzw. bei Kontraindikationen für diese Therapie seit dem letzten Frühsommer aufgrund überzeugender Studiendaten zugelassen [10-12].

In der KEYNOTE-052 Studie erfolgte eine einarmige Evaluation von Pembrolizumab in der Therapie eines metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Urothelkarzinoms bei Patienten, die nicht für eine platinhaltige Chemotherapie geeignet waren in der First-Line Therapie. Hierbei zeigte sich bei einem hohen PD-L1 Expressionsstatus von mindestens 10% eine gute Ansprechrate von 38% [13]. Auch für das Nivolumab konnte in der einarmigen CheckMate 032 Studie ein gutes Ansprechen sowie kontrollierbare Nebenwirkungen bei Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom nach platinhaltiger Vortherapie gezeigt werden. Insgesamt zeigte sich eine Ansprechrate von 24,4% sowie eine Rate an relevanten Nebenwirkungen (mind. Grad 3) von 22% [14]. In den preliminären Daten der IMvigor 210-Studie zeigte sich bei der einarmigen Evaluation von Atezolizumab in der Therapie eines metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Urothelkarzinoms bei Patienten, die nicht für eine platinhaltige Chemotherapie geeignet waren, in der First-Line-Therapie eine Ansprechrate von 23% bei gutem Nebenwirkungsprofil [15].

Wichtig für Urologen in der täglichen klinischen Praxis ist die Kenntnis über das andere Nebenwirkungsprofil von Immunonkologika im Vergleich zur klassischen Chemotherapie. Die Nebenwirkungen sind letztlich durch eine übermäßige Aktivität des Immunsystems gegen kör-

pereigene Strukturen vermittelt und können z.B. den Gastrointestinaltrakt (Durchfälle, Blut im Stuhl), die Leber (Leberwerteerhöhung), die Haut (Juckreiz), die peripheren Nerven (sensorische Missempfindungen, Parästhesien) sowie das endokrine System, im Besonderen die Schilddrüse (Müdigkeit, Kopfschmerzen, Herzrhythmusstörungen) betreffen. Nebenwirkungen sind insgesamt seltener im Vergleich zu einer klassischen Chemotherapie, sollten allerdings ernst genommen, überwacht und entsprechend therapiert werden [16].

Ausblick

Durch das zunehmende Verständnis der komplexen Zusammenhänge des Immunsystems und die wichtige Rolle des Immunsystems an vielen Regulationsprozessen des Körpers sowie der Möglichkeit der gezielten Blockade bzw. Aktivierung des Immunsystems haben sich eine Vielzahl verschiedener therapeutischer Optionen für Patienten mit urologischen Krankheitsbildern etablieren können. Der größte Durchbruch der letzten Jahre gelang in der Systemtherapie fortgeschrittener oder metastasierter Tumore durch die Etablierung verschiedener Immunonkologika. Hiermit konnte sich eine effektive Therapie für dieses komplexe Patientengut mit schlechter Gesamtprognose etablieren. In Zukunft werden diese Substanzen weiter in klinischen Studien evaluiert werden müssen und z.B. Kombinationen oder auch der Einsatz in der neoadjuvanten Therapie verglichen werden. Aber auch andere Teilgebiete der Urologie, wie die Infektiologie oder die Instillationstherapie der Blase bei oberflächlichen Tumoren werden sich durch den zunehmenden Erkenntnisgewinn zum Wohle des Patienten weiterentwickeln.

Literatur

- [1] Tammen, H., *Immunobiotherapy with Urovaxom in recurrent urinary tract infection. The German Urinary Tract Infection Study Group*. Br J Urol, 1990. **65**(1): p. 6-9.
- [2] Borghaei, H., M.R. Smith, and K.S. Campbell, *Immunotherapy of cancer*. Eur J Pharmacol, 2009. **625**(1-3): p. 41-54.
- [3] Nauts, H.C., W.E. Swift, and B.L. Coley, *The treatment of malignant tumors by bacterial toxins as developed by the late William B. Coley, M.D., reviewed in the light of modern research*. Cancer Res, 1946. **6**: p. 205-16.
- [4] Lamm, D.L., et al., *Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy of superficial bladder cancer*. J Urol, 1980. **124**(1): p. 38-40.
- [5] Babjuk, M., et al., *EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016*. Eur Urol, 2017. **71**(3): p. 447-461.

Hauptthema: Immunologie in der Urologie

- [6] Boudreau, J.E., et al., *Engineering dendritic cells to enhance cancer immunotherapy*. Mol Ther, 2011. **19**(5): p. 841-53.
- [7] Vesely, M.D. and R.D. Schreiber, *Cancer immunoeediting: antigens, mechanisms, and implications to cancer immunotherapy*. Ann N Y Acad Sci, 2013. **1284**: p. 1-5.
- [8] Pardoll, D.M., *The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy*. Nat Rev Cancer, 2012. **12**(4): p. 252-64.
- [9] Antonia, S.J., J. Larkin, and P.A. Ascierto, *Immunoncology combinations: a review of clinical experience and future prospects*. Clin Cancer Res, 2014. **20**(24): p. 6258-68.
- [10] Motzer, R.J., et al., *Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial*. J Clin Oncol, 2015. **33**(13): p. 1430-7.
- [11] Gartrell, B.A., et al., *Update of systemic immunotherapy for advanced urothelial carcinoma*. Urol Oncol, 2017. **35**(12): p. 678-686.
- [12] Powles, T., et al., *Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial*. Lancet, 2018. **391**(10122): p. 748-757.
- [13] Balar, A.V., et al., *First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study*. Lancet Oncol, 2017. **18**(11): p. 1483-1492.
- [14] Sharma, P., et al., *Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial*. Lancet Oncol, 2016. **17**(11): p. 1590-1598.
- [15] Balar, A.V., et al., *Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial*. Lancet, 2017. **390**(10064): p. 67-76.
- [16] Costa, R., et al., *Analyses of selected safety endpoints in phase 1 and late-phase clinical trials of anti-PD-1 and PD-L1 inhibitors: prediction of immune-related toxicities*. Oncotarget, 2017. **8**(40): p. 67782-67789.

Korrespondenzadresse:

Dr. Markus Grabbert
Urologie, Uro-Onkologie, spezielle urologische und Roboter-assistierte Chirurgie
Universitätsklinikum Köln
Kerpener Straße 62
50937 Köln, D
markus.grabbert@uk-koeln.de

Fachkurzinformation zu Seite 17

Sutent 12,5 mg/25 mg/50 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Hartkapsel enthält Sunitinibmalat, entsprechend 12,5 mg/25 mg/50 mg Sunitinib. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Kapselhülle:* Mannitol (E421) (Ph. Eur.), Croscarmellose-Natrium, Povidon (K-25), Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]. *Kapselhülle (Sutent 12,5 mg):* Gelatine, Eisen(III)-oxid (E 172), Titandioxid (E 171). *Kapselhülle (Sutent 25 mg/50 mg):* Gelatine, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172). *Drucktinte:* Schellack, Propylenglycol, Natriumhydroxid, Povidon, Titandioxid (E 171). **Anwendungsgebiete:** **Gastrointestinale Stromatumoren (GIST):** Sutent wird bei Erwachsenen zur Behandlung nicht resezierbarer und/oder metastasierter maligner gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) eingesetzt, wenn eine Behandlung mit Imatinib wegen Resistenz oder Unverträglichkeit fehlgeschlagen ist. **Metastasierte Nierenzellkarzinome (mRCC):** Sutent wird bei Erwachsenen zur Behandlung fortgeschrittener/metastasierter Nierenzellkarzinome (mRCC) eingesetzt. **Pankreatische neuroendokrine Tumoren (pNET):** Sutent wird bei Erwachsenen zur Behandlung nicht resezierbarer oder metastasierter, gut differenzierter pankreatischer neuroendokriner Tumoren (pNET) mit Krankheitsprogression eingesetzt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische Mittel, Protein-Kinase-Inhibitoren. ATC-Code: L01XE04. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Vereinigtes Königreich. **Stand der Information:** Februar 2018. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

Inlyta 1 mg/3 mg/5 mg/7 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 1 mg/3 mg/5 mg/7 mg Axitinib. **Liste der sonstigen Bestandteile:** *Kern:* Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat. *Filmüberzug:* Hypromellose, Titandioxid (E 171), Lactose-Monohydrat, Triacetin (E 1518), Eisen(III)-oxid (E 172). **Anwendungsgebiete:** Inlyta ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell cancer, RCC) bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Axitinib oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren. ATC-Code: L01XE17. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Vereinigtes Königreich. **Stand der Information:** Mai 2017. **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 zu Seite 23

▼ 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. Meldung von Nebenwirkungen an: Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> und an Roche Austria GmbH, www.roche.at. **Tecentriq® 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat enthält 1.200 mg Atezolizumab*. Nach Verdünnung (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 6.6 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“) enthält 1 ml der Lösung ca. 4,4 mg Atezolizumab. *Atezolizumab ist ein im Fc Teil modifizierter, humanisierter monoklonaler IgG1 anti PD L1(programmed death ligand 1) Antikörper, der in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters mittels rekombinanter DNA Technologie hergestellt wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** L-Histidin, Essigsäure 99 %, Sucrose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Tecentriq® als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC) nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“). Tecentriq® als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit aktivierenden EGFR Mutationen oder ALK positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit Tecentriq® bereits eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Atezolizumab oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische Arzneimittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: noch nicht zugewiesen. **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit und zu Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Immunologie und Nierenzellkarzinom

R. Pichler, Innsbruck

Das Nierenzellkarzinom ist der neunt-häufigste Tumor weltweit [1], der dritthäufigste urologische Tumor und macht ungefähr 2-3% aller Tumorentitäten aus, mit der höchsten Inzidenz in den westlichen Industrieländern [2]. So wurden in den USA 63.990 neue Krebsfälle im Jahre 2017 verzeichnet [1].

Das Nierenzellkarzinom gehört als absoluter Vorreiter zu jener urologischen Tumorentität, wo die Immuntherapie (Nivolumab) vor knapp zwei Jahren als Erstes durch die Ergebnisse der CheckMate 025 Studie [3] in der Zweitlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC) als Monotherapie Einzug gehalten hat. Doch aktuell „revolutioniert“ die Immuntherapie durch unterschiedlichste Kombinationen (IO + IO oder IO + TKIs oder IO + IDO-Inhibitoren) auch die Erstlinientherapie des mRCC. Diese Tatsache stellt uns im klinischen Alltag vor weitere Herausforderungen in Bezug auf die Frage der genauen therapeutischen Sequenzfolge.

In diesem Übersichtsartikel wird über den aktuellen Stellenwert der Immuntherapie als Monotherapie bzw. als Kombinationsstrategie in den unterschiedlichen Therapiesequenzen des mRCC berichtet, zudem wird auf die Problematik der fehlenden „prädiagnostischen“ Biomarker zur klinischen Beurteilung bzw. Vorhersage eines Therapieansprechens auf die Immuntherapie beim RCC näher eingegangen.

Erstlinientherapie

Nivolumab und Ipilimumab (CheckMate 214)

Die herausragenden Daten der CheckMate

214 Phase III Studie (NCT02231749) wurden erstmalig beim ESMO 2017 in Madrid präsentiert. Die finalen Ergebnisse wurden von Motzer R et al im April 2018 im New England Journal of Medicine publiziert [22]. Eingeschlossen wurden therapienaive fortgeschrittene oder metastasierte RCC PatientInnen mit dem Fokus auf die intermediate und poor Risikogruppe. Die PatientInnen wurden 1:1 randomisiert und erhielten entweder Sunitinib 50 mg täglich (4:2) oder die Kombination aus Ipilimumab 1 mg/kg KG und Nivolumab 3 mg/kg KG 3-wöchentlich für 4 Applikationen, dann Nivolumab 3 mg/kg KG alle 2 Wochen weiter. In der intermediate/poor Risikogruppe erreichte die Kombinations-therapie mit 42% eine signifikant bessere objektive Ansprechrate als im Vergleich zum Sunitinib-Arm (27%, $p < 0,0001$). Zudem konnte eine komplette Remission in 9% aller PatientInnen, welche die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab erhielten, erzielt werden. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) konnte um mehr als 3 Monate im Kombinationsarm verlängert werden vergleichbar zum Sunitinibarm (medianes PFS: 11,6 vs. 8,4 Monate, $p = 0,0331$), vor allem bei PatientInnen mit PD-L1 Expression $> 1\%$ (22,8% vs. 5,9 Monate, $p = 0,0003$). Auch das Gesamtüberleben war statistisch signifikant länger im NIVO+IPI Arm als im Sunitinibarm (NR vs. 26 Monate, $p < 0,0001$). Im Gegensatz dazu erzielte Sunitinib ein signifikant besseres PFS (25,1 vs. 15,1 Monate, $p < 0,0001$) und eine bessere objektive Ansprechrate (52% vs. 29%, $p = 0,0002$) als in der NIVO+IPI Kombination bei der „favorable“ Risikogruppe [4].



Priv. Doz. Dr. med. univ. Renate Pichler, PhD, FEBU

Kombinationen aus Checkpoint Inhibitoren (IO) und Tyrosinkinase Inhibitoren (TKI)

Die Kombination aus Checkpoint Inhibitoren (Wirkung: erhöhte Immuninfiltration, Antigenpräsentation und Expression von Adhäsionsmolekülen, Reduktion von immunsupprimierenden Faktoren) und anti-angiogenetischen Targettherapien (Wirkung: Reduktion der Tumorhypoxie) scheint in präklinischen Modellen eine synergistische antitumoröse Wirkung zu haben [5], da es sich beim RCC um einen sehr immunogenen und proangiogenetischen Tumor handelt. *In vitro* und *in vivo* Studien zeigten nämlich, dass es unter „hypoxischen“ Bedingungen (in Abhängigkeit von HIF-2alpha) zu einer konsekutiven PD-L1 Überexpression kommen kann (**Abb. 1**), [6]. Weitere Analysen der Tumormikroumgebung bestätigten, dass anti-angiogenetisch therapiertes RCC-Gewebe eine erhöhte Infiltration von CD4+ und CD8+ T-Zellen, CD4+FOXP3+ regulatorischen T-Zellen und PD-L1-Expression zeigte, mit einem negativen Effekt bezogen auf das Überleben [7].

Somit scheint ein duales Therapiekonzept aus Tyrosinkinase-Inhibitoren und Checkpoint-Inhibitoren beim mRCC die antitumoröse Effektivität zu erhöhen [6].

Aktuell laufen insgesamt 4 Phase III Studien, welche die therapeutische Effizienz der Kombination aus Checkpoint Inhibitoren und TKI in der Erstlinientherapie beim mRCC prüfen. Eine Übersicht zu diesen laufenden 4 Studien wird in **Tabelle 1** gezeigt.

Die Phase I/II Studie mit der Kombination aus **Pembrolizumab und Pazopanib** (KEYNOTE-018) wurde hier nicht näher

Hauptthema: Immunologie in der Urologie

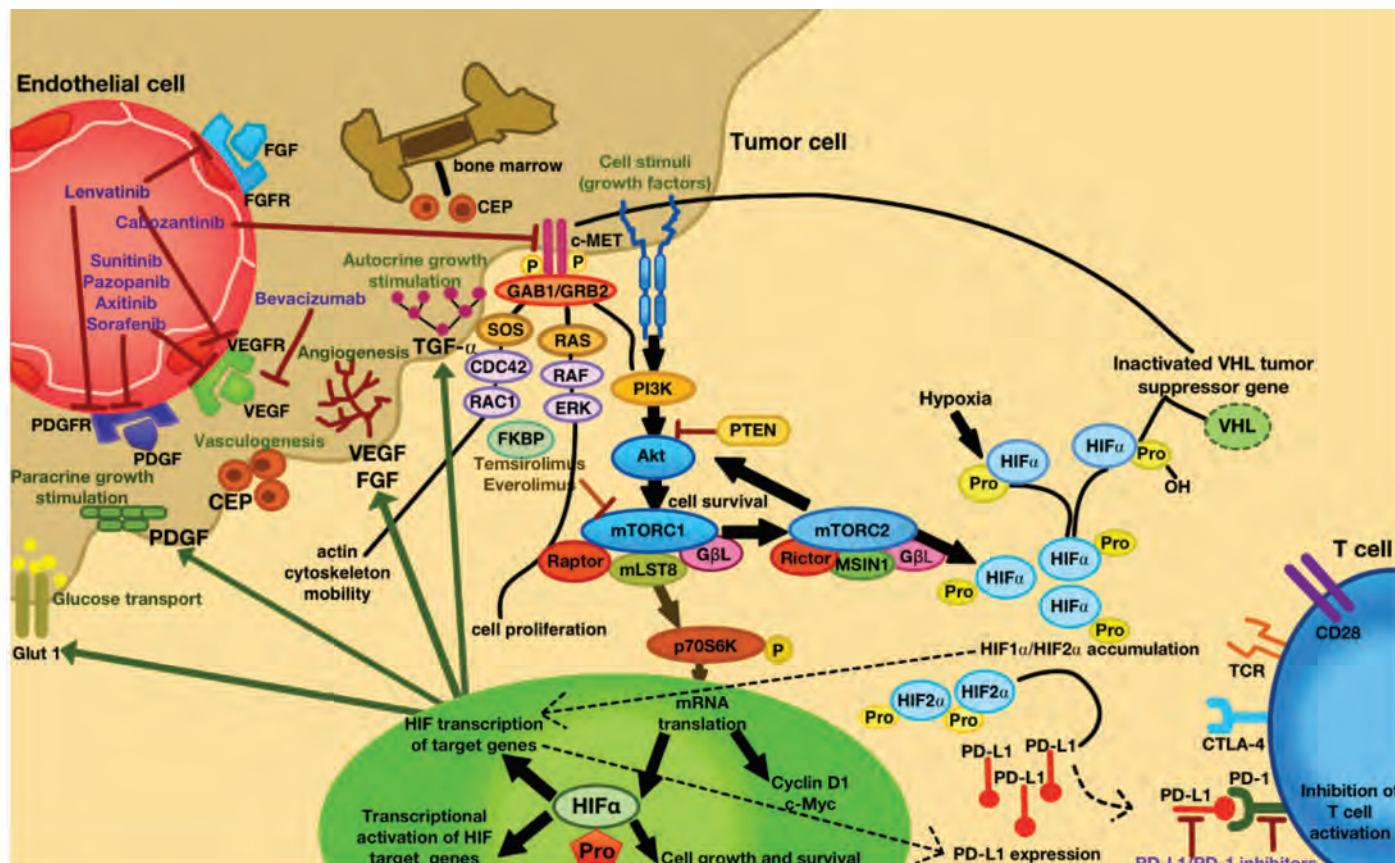


Abb. 1: Zugelassene VEGF- und mTOR-gerichtete anti-angiogenetische Therapien und ihre spezifischen Targets und Wirkungsweisen. Erhöhte Tumorphypoxie während der anti-angiogenetischen Therapie ist der Hauptgrund einer sogenannten „TKI-Resistenz“ mit erhöhter Akkumulation von HIFalpha. Darausfolgend werden alternative HIF und/oder nicht-HIF-abhängige proangiogenetische und c-MET Signalwege aktiviert, welche für eine konsekutive Tumorphypoxie verantwortlich sind. Zudem werden durch die Hypoxie unterschiedliche zirkulierende endotheliale Progenitorzellen aktiviert, welche die „Tumor-Vaskulogenese“ induzieren. Unter Hypoxie kommt es zudem durch HIF-2alpha zu einer erhöhten PD-L1 Upregulation mit simultaner VEGF Überexpression.

(Abbildung publiziert in Pichler R et al. Novel concepts of antiangiogenic therapies in metastatic renal cell cancer. Memo. 2017;10(4):206-212. doi: 10.1007/s12254-017-0344-2.)

angeführt, da diese Studie aufgrund von schwerer Hepatotoxizität (Grad 3-5) in bis zu 70% abgebrochen werden musste (NCT02014636).

Avelumab und Axitinib (JAVELIN Renal 100). Die Phase 1b Javelin Renal 100 Studie (NCT02493751) zeigte beim ASCO 2017 vielversprechende Ergebnisse. Eingeschlossen wurden 55 PatientInnen, welche mit der Kombination aus Axitinib 5 mg täglich und Avelumab 10 mg/kg KG alle 2 Wochen therapiert wurden. Die meisten PatientInnen waren in der favorable (50,9%) oder intermediate (45,5%) MSKCC-Risikogruppe zu finden. Zudem zeigten die meisten PatientInnen eine (45,5%) oder zwei (41,8%) Metastasenlokalisationen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. Im Allgemeinen konnte eine sehr gute Ansprechrate von 58,2% erzielt werden (komplette Remission in 5,5% und partielle Remission in 52,7%). Bei einem Cutoff von >1% in der PD-L1 Expression betrug die Ansprechrate sogar 65,9% im Vergleich zu

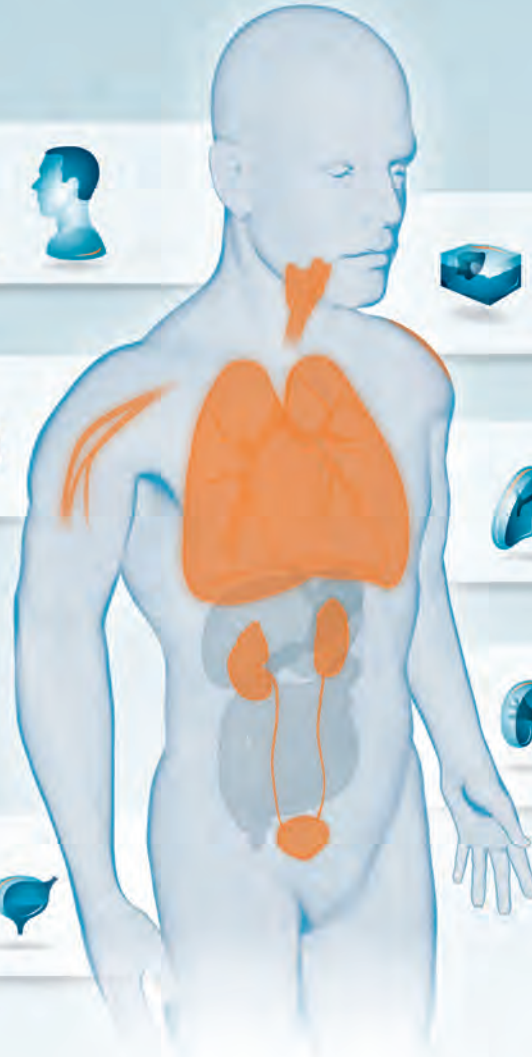
<1% (36,4%, OR=3,38). Grad 3 Nebenwirkungen zeigten sich in 49,1% aller PatientInnen, wobei die arterielle Hypertonie (29,1%) am häufigsten war. Grad 3 immun-assoziierte Nebenwirkungen traten mit 5,5% gering auf, wobei die immun-assoziierte Hepatitis und Diarrhoe überwogte [8].

Atezolizumab und Bevacizumab (IMmotion150). Die ersten Daten der Phase II IMmotion150 Studie (NCT019-84242) wurden am ASCO 2017 bereits präsentiert. Eingeschlossen wurden insgesamt 305 PatientInnen mit therapie-naiven mRCC und es folgte eine 1:1:1 Randomisierung (Sunitinib 50 mg 4:2 vs. Atezolizumab 1.200 mg 3wö vs. Atezolizumab 1.200 mg + Bevacizumab 15 mg/kg KG 3wö). Zudem war es laut Studienprotokoll möglich, jene PatientInnen, welche unter Sunitinib bzw. Atezolizumab Monotherapie einen „progressive disease“ bestätigten, auf die Kombinationstherapie (Atezo+Bev) zu switchen („Crossover“). In der Intention-

to-treat (ITT) Population zeigte sich in den 3 Studienarmen kein signifikanter Unterschied bezüglich progressionsfreien Überlebens (medianes PFS: 6,1 (Atezo) vs. 8,4 (Sun) vs. 11,7 (Atezo+Bev) Monaten), jedoch mit einem größeren Unterschied bei PatientInnen mit >1% PD-L1 Expression (medianes PFS: 7,8 (Sunitinib) vs. 14,7 (Atezo+Bev) Monaten, p=0,095). Die Ansprechrate in der „crossover“ Population lag im Gesamten bei 26% (28% post Sunitinib und 24% post Atezolizumab), mit einem medianen PFS von 8,8 Monaten (8,3 Monate post Sunitinib, 12,6 Monate post Atezolizumab). Therapie-induzierte Grad 3-4 Nebenwirkungen zeigten sich in 40% im Atezo+Bev Studienarm, und in 29% im Crossover Arm, was zu einem Therapieabbruch in 7-9% der PatientInnen führte [9].

Pembrolizumab und Axitinib. Die ersten Ergebnisse der Phase 1b Studie (NCT02133742) wurden beim GU-ASCO 2018 präsentiert und kürzlich im Lancet

Therapieziel: Langzeitüberleben für noch mehr Patienten.¹



17%

vs. 6% 2-Jahres-Gesamtüberleben^{a,5}

SCCHN*

bei Progression während oder nach platinbasierter Therapie



Melanom * 1L

fortgeschritten (nicht resezierbar oder metastasiert) als Monotherapie und in Kombination mit YERVOY®



Gesamtüberleben

58%

nach 3 Jahren^{a,2}

68%

Ansprechrate^{d,1}

cHL°

rezidiviert oder refraktär



NSCLC# 2L

lokal fortgeschritten oder metastasiert; Histologieunabhängig



Bis zu

20,6

Monate mOS^{b,3}

8,6

Monate medianes Gesamtüberleben⁶

Urothelkarzinom**

bei Progression nach platinbasierter Therapie



Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom § 2L




39%

Gesamtüberleben nach 3 Jahren^{c,4}

OPDIVO®
(nivolumab)

OPDIVO® + YERVOY®
(nivolumab) (ipilimumab)
KOMBINATION

 **Bristol-Myers Squibb**

* OPDIVO® ist als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab bei Erwachsenen für die Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms indiziert. Im Vergleich zur Nivolumab Monotherapie wurde in der Kombination Nivolumab mit Ipilimumab nur bei Patienten mit niedriger Tumor PD-L1-Expression ein Anstieg des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) gezeigt. # OPDIVO® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen indiziert. § OPDIVO® ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach Vortherapie indiziert. ° OPDIVO® ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin indiziert. + OPDIVO® ist als Monotherapie zur Behandlung des Plattenepithelkarzinoms des Kopf-Hals-Bereichs bei Erwachsenen mit einer Progression während oder nach einer platinbasierten Therapie indiziert. ** OPDIVO® ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierten Urothelkarzinoms bei Erwachsenen nach Versagen einer vorherigen platinhaltigen Therapie indiziert.

a. Mit der Kombinationstherapie OPDIVO® mit YERVOY® b. Vs. Standardtherapie Docetaxel bei $\geq 50\%$ PD-L1-Positivität bei nsq-NSCLC-Patienten c. Vs. Everolimus d. Bewertet vom Independent Radiologic Review Committee (IRRC) gemäß den Kriterien der International Working Group (IWG) 2007 e. Vs. Investigator's Choice (Methotrexat, Docetaxel oder Cetuximab)

1. OPDIVO®-Fachinformation, aktueller Stand 2. Wolchok JD et al. N Engl J Med, 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1709684. Im Vergleich zur Ipilimumab-Monotherapie 3. Horn et al. J Clin Oncol, 2017; DOI: 10.1200/JCO.2017.74.3062 4. Sharma P et al. ICES, 2017; Poster Presentation 5. Ferris RL et al. ASTRO 2018, Abstract #LBA-10, Poster Presentation 6. Bedke J et al. DGHO, 2017; Oral Presentation #V421

Tab. 1: Laufende Phase III Studien in der Erstlinientherapie des mRCC, welche VEGF-targeted anti-angiogenetische Therapien (TKI) und Checkpoint Inhibitoren (IO) als Kombinationskonzept evaluieren

Agents	Targets	Comparator	Study	Study phase	Status	Estimated patient enrollment	Study registration number	Primary outcome measures	Secondary outcome measures
Avelumab+Axitinib	PD-L1 VEGFR-1/2/3	Sunitinib	JAVILIN RENAL 101	III	recruiting	583	NCT02684006	PFS	OS OR DCR DOR TTR EQ-5D/FKSI-19
Lenvatinib+Everolimus or Lenvatinib+Pembrolizumab	VEGFR-1/2/3 FGFR-1/2/3/4 PDGFRalpha RET c-KIT mTOR PD-1	Sunitinib	E7080- G000- 307	III	recruiting	735	NCT02811861	PFS	ORR OS HRQoL PFS2
Pembrolizumab+Axitinib	PD-1 VEGFR-1/2/3	Sunitinib	KEYNOTE 426	III	recruiting	840	NCT02853331 OS	PFS	ORR DCR AEs
Atezolizumab+Bevacizumab	PD-L1 VEGF	Sunitinib	ImMotion 151	III	ongoing, but not recruiting	915	NCT02420821 OS	PFS	OS (PD-L1) CR/PR (%) DOR

Abkürzungen: AE = Adverse events; CR = Complete response; DCR = Disease Control rate; DOR = Duration of response; EQ-5D = EuroQuality of life; FKSI-19 = Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index; HRQoL = Health-related Quality of life; ORR = Objective Response Rate; OR = Objective response; OS = Overall survival; PFS = Progression-free survival; PR = Partial response; TTR = Time to tumor response.

(Tabelle publiziert in *Pichler R et al. Novel concepts of antiangiogenic therapies in metastatic renal cell cancer. Memo. 2017;10(4):206-212. doi: 10.1007/s12254-017-0344-2.*)

Oncology publiziert [10]. Axitinib 5 mg wurde 2x täglich oral und Pembrolizumab 2 mg/kg KG alle 3 Wochen intravenös verabreicht. Von den 52 eingeschlossenen PatientInnen zeigten 38 (73%) ein objektives Ansprechen (komplettes oder partielles Ansprechen). Mindestens Grad 3 Nebenwirkungen wurden in 34 (65%) Fällen dokumentiert. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hypertonie (23%), Diarrhoe (10%), Fatigue Syndrom (10%) und erhöhte Transaminasen (8%). Die häufigsten immunoassoziierten Nebenwirkungen waren Diarrhoe (29%), erhöhte Transaminasen (bis zu 30%), Hypothyreose (13%) und Fatigue Syndrom (12%) [10].

Kombinationen aus Checkpoint Inhibitoren (IO) und IDO-1 Inhibitoren (Epcadostat)

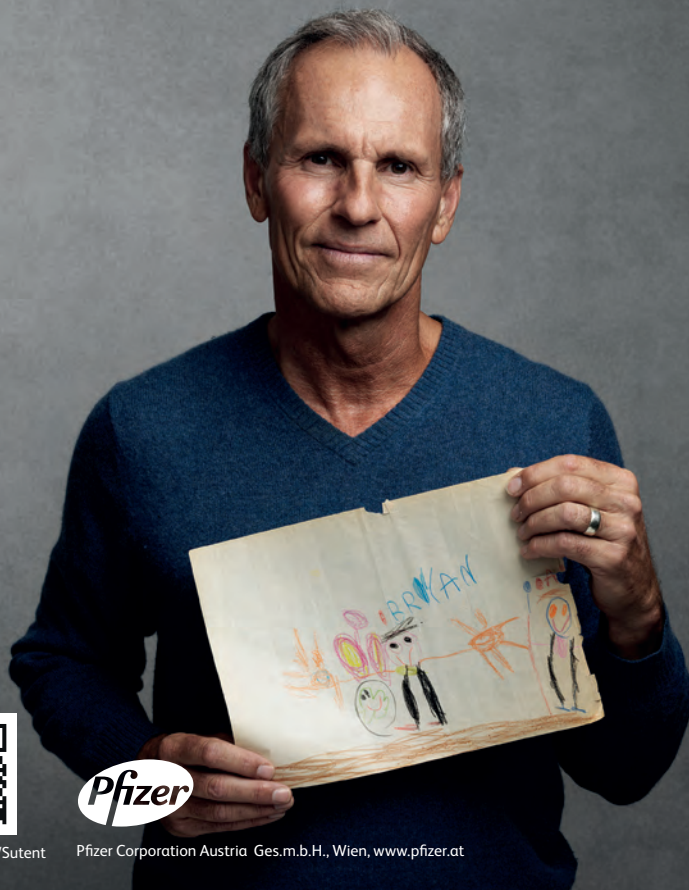
Die Phase I/II ECHO-202/KEYNOTE-037 Studie evaluiert derzeit die Effizienz, Tolerabilität und Sicherheit der Kombination aus dem IDO Inhibitor Epcadostat und Pembrolizumab in PatientInnen mit unterschiedlichen Tumorentitäten wie beispielsweise dem fortgeschrittenen RCC, Urothel-CA, Brustkrebs, Ovarialkarzinom, HNO-Tumore und NSCLC (NCT02178722). In Bezug auf das RCC zeigten erste Ergebnisse eine objektive Ansprechrate in 47% (komplette Remission in 5%) und eine Erkrankungskontrollrate von 58%, unabhängig von der PD-L1-Expression des Primärtumors [11].

Zweitlinientherapie

Nivolumab Monotherapie (CheckMate 025)

Nivolumab gehört zum ersten zugelassenen PD-1 Checkpoint Inhibitor, welcher als Monotherapie in der Zweitlinientherapie des mRCC vor zirka 2 Jahren zugelassen wurde. Die Phase II-Studie evaluierte drei verschiedene Dosierungen von Nivolumab (0,3, 2 und 10 mg/kg i.v. alle 3 Wochen), um die genaue Wirksamkeit, Sicherheit und Effizienz von Nivolumab zu analysieren. Interessanterweise bestätigte sich kein dosisabhängiger Unterschied in Bezug auf das PFS (2,7 vs. 4,0 vs. 4,2 Monate) und auf die objektive Ansprechrate (20% vs. 22% vs. 20%) mit ausreichenden Sicherheitsprofilen bezüglich Nebenwirkungsmanagement in allen drei Dosierungen (Grad 3-4 Nebenwirkungen: 5% vs. 17% vs. 13%) [12]. Die folgende Phase III-Studie (CheckMate 025) analysierte die therapeutische Wirksamkeit von

12 JAHRE STANDARD IN DER FIRSTLINE-THERAPIE DES
METASTASIIERTEN NIERENZELLKARZINOMS (mRCC)^{1,2}



Mit SUTENT®
die Erstlinientherapie
voll ausschöpfen!³

Ermöglichen Sie Ihren
Patienten wertvolle Momente



www.pfizermed.at/Sutent



Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien, www.pfizer.at

SUTENT®
Sunitinib

PP-SUT-AUT-010209.2017

1 Fachinformation SUTENT®, aktuell veröffentlichte Version
2 NCCN Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer v2.2017
3 Molina AM, et al. Eur J Cancer 2014; 50:352-358

Weil jeder Tag zählt!

 **Inlyta**®
axitinib tabletten

Inlyta®:
Gute Balance zwischen
Wirksamkeit und Verträglichkeit¹



Inlyta®: Ihre Zweitlinientherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom (mRCC)*

Fachkurzinformation siehe Seite 12

* Inlyta® ist angezeigt zur Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei erwachsenen Patienten nach Versagen von vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin.



www.pfizermed.at

1 Bracarda S, et al. Axitinib safety in metastatic renal cell carcinoma: suggestions for daily clinical practice based on case studies. Expert Opinion on Drug safety 2014 14(4):497-510

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien; www.pfizer.at, www.pfizermed.at/inlyta

PP-INL-AUT-0057/09.2017

	First-line therapy	Second-line therapy	Third-line therapy
IMDC good risk disease	sunitinib or pazopanib ipilimumab/nivolumab	cabozantinib or nivolumab VEGF targeted therapy	cabozantinib or nivolumab An alternative targeted therapy
IMDC intermediate and poor risk disease	ipilimumab/nivolumab cabozantinib, sunitinib or pazopanib*	VEGF targeted therapy VEGF targeted therapy or nivolumab	An alternative targeted therapy An alternative targeted therapy or nivolumab
	Boxed categories represent strong recommendations		

Abb. 2: Update der EAU Guidelines Empfehlung in Bezug auf die Erstlinientherapie beim mRCC.

Abbkürzungen: IMDC = International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor; *Pazopanib nur für intermediate Risikogruppe.

(Abbildung publiziert in Powles T et al. Updated European Association of Urology Guidelines Recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear Cell Renal Cancer. Eur Urol. 2017 Dec 7. pii: S0302-2838(17)31001-1. doi: 10.1016/j.eururo.2017.11.016.)

Nivolumab (3 mg/kg intravenös alle 2 Wochen) im Vergleich zu Everolimus (10 mg oral täglich) bei PatientInnen, welche 1 oder 2 anti-angiogenetische Therapien zuvor unterzogen wurden. Nivolumab bestätigte ein signifikant besseres und längeres medianes Gesamtüberleben (25,0 vs. 19,6 Monate) und bessere objektive Ansprechrate (25% vs. 5%, OR= 5,98) in Vergleich zu Everolimus [3]. In einer weiteren Subgruppenanalyse der CheckMate 025 Studienpopulation zeigte Nivolumab ein verbessertes Gesamtüberleben in den unterschiedlichsten Subgruppen (Alter, Anzahl der Metastasen, Lokalisation der Metastasen, Anzahl und Dauer der Vortherapie, MSKCC Risikogruppen), mit einem sehr hohen therapeutischen Benefit vor allem bei PatientInnen in der poor MSKCC-Gruppe [13]. Zudem bestätigte Nivolumab ein deutlich besseres Nebenwirkungsprofil als Everolimus (Grad 3-4 Nebenwirkungen: 19% vs. 34%) [3], mit einer daraus resultierend signifikanten Verbesserung der Lebensqualität bei PatientInnen unter Nivolumab in Vergleich zu Everolimus (55% vs. 37%, p < 0.0001) [14].

Therapiesequenzen 2018?

Aufgrund der oben angeführten Datenlage und kürzlich folgenden Neuzulassung (NIVO+IPI) in der Erstlinientherapie erschien im Dezember 2017 von Powles et al. bereits ein Update der aktuellen EAU-Guidelines in Bezug auf die Erstlinientherapie des mRCC im European Urology [15]. Zukünftig ist für die Entscheidungsfindung der Erstlinientherapie die IMDC Risikogruppierung relevant, da laut Expertenpanel in der „intermediate/poor“ Risikogruppe die Kombination aus NIVO+IPI den neuen Standard bilden, während bei PatientInnen in der IMDC „good“ Risikogruppe weiterhin einer primären TKI-Therapie unterzogen werden sollten. Während die Zweit- und Drittlinientherapie in der IMDC „good“ Risikogruppe aufgrund der CheckMate 025 [3] und METEOR-Studie [16] klar definiert bleibt (Nivolumab/Cabozantinib), stellt uns die Zweit- und Drittlinientherapie nach der Kombinationstherapie NIVO+IPI in der Erstlinie vor neue Herausforderungen. In der Zweitlinie empfiehlt das Expertenpanel jedoch eine VEGF-targeted TKI-Therapie, wobei zum jetzigen Zeitpunkt keine Substanz eindeutig favorisiert werden

kann. Die Drittlinie bleibt weiterhin unklar, wobei hier an Substanzen gedacht werden kann, welche aktuell bei VEGF-refraktärer Erkrankung zugelassen sind. Von einer sogenannten „IO-Rechallenge“ mittels Nivolumab oder NIVO+IPI ist im Moment abzusehen, da es derzeit keine Daten dazu gibt. Eine Übersicht der möglichen Sequenzen ausgehend von der Erstlinientherapie ist in **Abbildung 2** dargestellt.

PD-L1 als effizienter Biomarker beim RCC?

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse von Checkpoint Inhibitoren als Mono- oder Kombinationstherapie profitieren dauerhaftig nur ungefähr 30% aller PatientInnen von dieser Therapie. Die PD-L1 Expression ist im Moment kein exklusiver oder geeigneter „prädiktiver“ Biomarker, da auch PatientInnen mit geringer PD-L1 Expression ein Ansprechen auf die Immuntherapie zeigten [17-18]. In unterschiedlichen Tumorentitäten war die Expression von immuninhibitorischen Molekülen wie beispielsweise PD-L1, IDO-1, FOXP3, TIM3 und LAG3 positiv assoziiert mit einer CD8+ T-

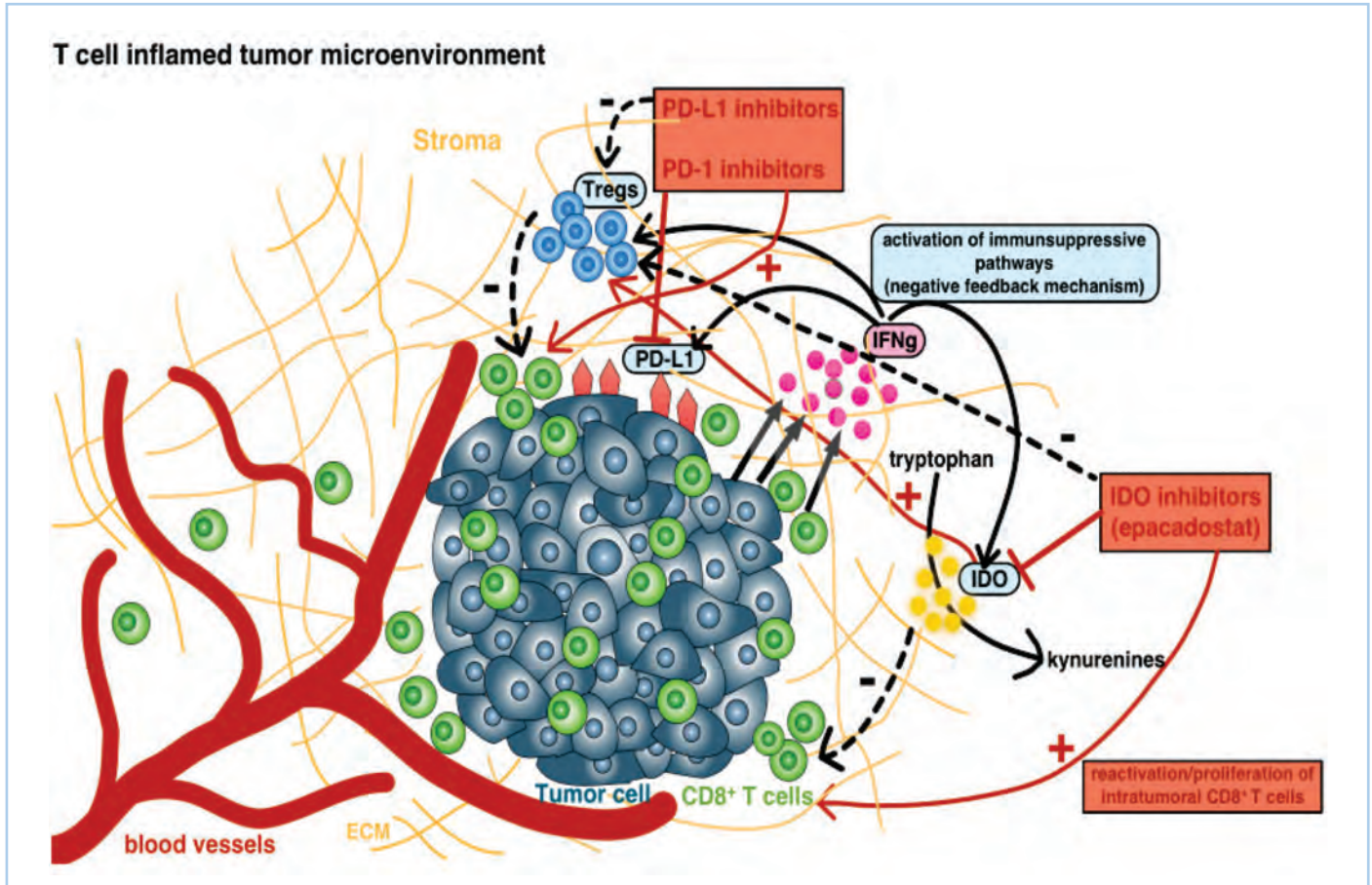


Abb. 3: Graphische Darstellung der Interaktionen zwischen T-Zell-infiltrierender Tumormikroumgebung und dem eigenen Immunsystem, welche das Ansprechen auf die Immuntherapie beeinflussen. IO-Ansprecher scheinen vermehrt eine T-Zell-infiltrierende Tumormikroumgebung zu zeigen, gekennzeichnet mit infiltrierenden CD8+ T-Zellen, Chemokinen und Interferon-gamma Signaturen. CD8+ T-Zell-infiltrierende Tumore aktivieren verschiedene immunsuppressive Signalwege. Dies reflektiert wiederum negative Feedback-Signalwege, welche laufende T-Zell-Aktivierung limitieren können (durch aktivierte regulatorische T-Zellen und blockierte Effektor-T-Zellen). Somit wird die Upregulation von immunsuppressiven Faktoren mehr intrinsisch durch das Immunsystem selbst als durch die Tumorzellen ausgelöst. Die gleichzeitige Blockade von mehr als einem immunsuppressiven Molekül durch PD-1/PD-L1-Inhibitoren und IDO-1-Inhibitoren scheint das therapeutische Ansprechen auf die Immuntherapie erhöhen zu können.

(Abbildung publiziert in: *Seeber A und Pichler R, et al. High IDO-1 Expression in Tumor Endothelial Cells is Associated with Response to Immunotherapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma. Cancer Sci. 2018 Mar 2. doi: 10.1111/cas.13560.*

Zell-Tumormikroumgebung [19-20]. Diese Tatsache bedeutet, dass eine Upregulation von diesen immunsuppressiven Signalwegen intrinsisch durch das Immunsystem selbst als Komponente einer adaptiven Immunresistenz (und nicht als onkogene Antriebe des Tumors) induziert wird. Als Ergebnis dafür werden IFN γ -induzierte und entzündungsbedingte immunsuppressive Moleküle verstärkt exprimiert [17,19]. Ein besseres Verständnis der komplizierten, dynamischen Interaktionen zwischen der Tumormikroumgebung und dem eigenen Immunsystem ist für die Entwicklung effizienterer Biomarker dringend notwendig [17] (**Abbildung 3**). Somit ist ein genaues und extensives „Immunoprofil“ der Tumormikroumgebung mit immunhistochemischer Quantifikation verschiedener immunsuppressiver

Faktoren (z.B. TGF β , IDO-1 und immunsuppressive Moleküle durch tumor-assoziierte Makrophagen, tumor-assoziierte dendritische Zellen, Tregs, IL-10-produzierende B-Zellen und MDSC) ein weiterer Schritt vorwärts in der Entwicklung von geeigneteren prädiktiven Biomarkern [21].

Referenzen:

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):7–30. doi:10.3322/caac.21387.
 [2] Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scandinavian journal of surgery: SJS: official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society* 2004;93:88-96.
 [3] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015 Nov 5;373(19):1803-13. doi: 10.1056/NEJMoa1510665.
 [4] Escudier B, et al. CheckMate 214: Efficacy and safety of nivolumab + ipilimumab (N+I) vsunitinib (S)

for treatment-naïve advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC), including IMDC risk and PD-L1 expression subgroups. *ESMO 2017*
 [5] Pircher A, et al. Synergies of Targeting Tumor Angiogenesis and Immune Checkpoints in Non-Small Cell Lung Cancer and Renal Cell Cancer: From Basic Concepts to Clinical Reality. *Int J Mol Sci.* 2017 Oct 31;18(11).
 [6] Pichler R, et al. Novel concepts of antiangiogenic therapies in metastatic renal cell cancer. *Memo.* 2017;10(4):206-212. doi: 10.1007/s12254-017-0344-2.
 [7] Liu XD. Resistance to Antiangiogenic Therapy Is Associated with an Immunosuppressive Tumor Microenvironment in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Cancer Immunol Res.* 2015 Sep;3(9):1017-29. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0244.
 [8] Choueiri T et al. Avelumab plus axitinib vs sunitinib as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: Phase 3 study (JAVELIN Renal 101). DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.TPS4594 *Journal of Clinical Oncology* 35, no. 15_suppl_published online before print.
 [9] Atkins et al. IMmotion150: A phase II trial in

Hauptthema: Immunologie in der Urologie

untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts) of atezolizumab (atezo) and bevacizumab (bev) vs and following atezo or sunitinib (sun). DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4505 Journal of Clinical Oncology 35, no.15_suppl(May 2017) 4505-4505.

[10] Atkins MB, et al. Axitinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: a non-randomised, open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2018 Feb 9. pii: S1470-2045(18)30081-0. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30081-0.

[11] Primo Lara, Todd Michael Bauer, Omid Hamid, David C. Smith, Thomas Gajewski, Tara C. Gangadhar, Bradley G. Somer, Emmett V. Schmidt, Yufan Zhao, Hema Gowda, and Anthony J. Olszanski. Epcadostat plus pembrolizumab in patients with advanced RCC: Preliminary phase III results from ECHO-202/KEYNOTE-037. *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:15_suppl, 4515-4515

[12] Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab for metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(13):1430-7.

[13] Escudier B, Sharma P, McDermott DF, et al. Checkmate 025 randomized phase 3 study: outcomes by key baseline factors and prior therapy for

Nivolumab versus Everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2017;S0302-2838(17):30099-30094.

[14] Cella D, Grünwald V, Nathan P, et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus. *CheckMate 025: A randomised, open-label, phase 3 trial.* *Lancet Oncol.* 2016;17(7):994-1003.

[15] Powles T, et al. Updated European Association of Urology Guidelines Recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear Cell Renal Cancer. *Eur Urol.* 2017 Dec 7. pii: S0302-2838(17)31001-1. doi: 10.1016/j.eururo.2017.11.016.

[16] Choueiri TK, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17(7):917-927. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30107-3.

[17] Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a Predictive Biomarker in Cancer Immunotherapy. *Mol Cancer Ther.* 2015 Apr;14(4):847-56. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-14-0983.

[18] Meng X, Huang Z, Teng F, Xing L, Yu J. Predictive biomarkers in PD-1/PD-L1 checkpoint blockade immunotherapy. *Cancer Treat Rev.* 2015 Dec;41(10):868-76. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.11.001.

[19] Spranger S, Spaepen RM, Zha Y et al. Up-regu-

lation of PD-L1, IDO, and T(regs) in the melanoma tumor microenvironment is driven by CD8(+) T cells. *Sci Transl Med.* 2013 Aug 28;5(200):200ra116. doi: 10.1126/scitranslmed.3006504.

[20] Sweis RF, Spranger S, Bao R et al. Molecular Drivers of the Non-T-cell-Inflamed Tumor Microenvironment in Urothelial Bladder Cancer. *Cancer Immunol Res.* 2016 Jul;4(7):563-8. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0274.

[21] Kyi C, Postow MA. Immune checkpoint inhibitor combinations in solid tumors: opportunities and challenges. *Immunotherapy.* 2016 Jun;8(7):821-37. doi: 10.2217/imt-2016-0002.

[22] Motzer R et al. *N Engl J Med.* 2018 Apr 5; 378(14):1277-1290. doi: 10.1056/NEJMoa1712126. Epub 2018 Mar 21

Korrespondenzadresse:

Priv. Doz. Dr. med. univ. Renate Pichler, PhD, FEBU
Univ. Klinik für Urologie
Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35
6020 Innsbruck
renate.pichler@i-med.ac.at

Immunologie und Urothelkarzinom

K.M. Gust, D. D'Andrea, I. Resch, Wien

Mit Zulassung der neuen Immuntherapeutika, den sogenannten Checkpoint-Inhibitoren, hat die systemische Immuntherapie Einzug in die Therapie des metastasierten bzw. lokal fortgeschrittenen Blasenkarzinoms gehalten und somit die Therapielandschaft revolutioniert. Atezolizumab war die erste Substanz, welche im Mai 2016 durch die Food and Drug Administration (FDA) in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) zugelassen wurde. Im Weiteren folgte die Zulassung in Europa durch die European Medicines Agency (EMA) für Atezolizumab, Pembrolizumab und Nivolumab in der Zweitlinientherapie,

sowie für die beiden erstgenannten Substanzen in der Erstlinientherapie, bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten. In den USA sind zudem mit Avelumab und Durvalumab noch zwei weitere Checkpointinhibitoren für die Therapie des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Urothelkarzinomes durch die FDA zugelassen.

Jedoch ist die Immuntherapie beim Blasenkarzinom grundsätzlich keine Neuerung. Seit der Erstbeschreibung durch den Urologen Dr. Alavaro Morales [1] vor über 40 Jahren ist klar, dass eine Immuntherapie insbesondere beim ober-

flächlichen, nicht-muskelinvasiven Blasenkarzinom effektiv ist und konnte in mehreren Studien nachgewiesen werden. Die Immuntherapie mit BCG (Bacillus-Calmette-Guérin), der lebend-attenuierten Form des Mycobacterium bovis wird seit jeher durch Urologen durchgeführt.

Immuntherapie beim nicht muskel-invasiven Blasenkarzinom

Obwohl BCG seit Zulassung durch die FDA im Jahre 1990 seit nunmehr fast 30



Dr. Kilian M. Gust, FEBU

Foto: © MedUni Wien / F. Matern



KEYTRUDA[®]
 Pembrolizumab, MSD

IHR ANTI-PD-1 SCHLÜSSEL MIT BREITEM INDIKATIONSSPEKTRUM

Vor Verschreibung beachten Sie bitte die vollständige aktuelle Fachinformation.

Fachinformation KEYTRUDA[®] 50mg Pulver, Stand Dezember 2017 / Fachinformation KEYTRUDA[®] 25mg Pulver, Stand Dezember 2017



Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
 Ares Tower, Donau-City-Straße 11, 1220 Wien, Telefon: (01) 260 44-0
 ©Urheberrechtlich geschützt für Merck Sharp & Dohme Corp.,
 ein Unternehmen von Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, U.S.A.

Fachkurzinformation siehe Seite 63

02-19-ONCO-1249824-0001. Erstellt: Februar 2018
 Verlags- & Herstellungsort Wien. Medieninhaber & Herausgeber Merck Sharp & Dohme GesmbH

Hauptthema: Immunologie in der Urologie

Jahren eingesetzt wird, ist der Wirkungsmechanismus weiterhin nicht vollständig geklärt [2]. Zusammenfassend kann man jedoch sagen, dass es bei der Therapie durch die Internalisierung von BCG in die Tumorzelle zu einer Erhöhung von Antigen-präsentierenden Molekülen kommt. Es kommt zur Immunantwort über eine Freisetzung von Zytokinen, welche in Th1-Zellen (IL-2, TNF alpha, IL-12 und IFN- γ), sowie in Th2-Zellen mediierte Zytokine (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) unterteilt werden können. Diese komplexe und weiterhin nicht vollständig geklärte Immunkaskade führt schlussendlich zu einer Aktivierung von zytotoxischen T-Zellen, natürlichen Killerzellen, Neutrophilen und Makrophagen und entfaltet somit ihre Wirkung [3]. In multiplen Studien konnte die Effizienz von BCG in Patienten mit Carcinoma in situ [4], sowie intermediate und high risk nicht-muskelinvasivem Blasenkarzinom [5-7] gezeigt werden. BCG wurde somit als Standardtherapie in diesen Patientengruppen etabliert und ist von internationalen Leitlinien empfohlen [8].

Moderne Immuntherapie: Checkpoint-Inhibitoren

Tumorzellen setzen Neoantigene frei, welche von Antigen-präsentierenden Zellen (APC) durch den major histocompatibility complex (MHC) erkannt werden. Die APC wandern zu lymphoiden Organen, wo T-Zell Effektor Zellen aktiviert werden, welche daraufhin Tumore infiltrieren und Krebszellen attackieren.

Um dieser Immunabwehr zu entkommen, entwickeln Krebszellen unterschiedliche Mechanismen. Die Immun-Checkpoints sind Zell-Oberflächenmoleküle, welche auf Tumorzellen und tumorspezifischen Lymphozyten vorkommen und in der Lage sind, aktivierte T-Zellen zu inhibieren. In der modernen, zielgerichteten Immuntherapie sind die Immun-Checkpoints cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4), programmed cell death protein-1 (PD-1) und programmed death ligand 1 (PD-L1) in der Therapie etabliert. Die Aktivierung von T-Zellen benötigt die Interaktion zwischen CD28 (T-Zelle) und B7 der Antigen-präsentierenden Zellen (APC). CTLA-4 und PD-1 sind beide auf T-Zellen exprimiert und entfalten ihre inhibitorische Wirkung durch Bindung an B7 bzw. PD-L1. Diese oberflächlichen Immuncheckpoints werden im Rahmen der modernen Immuntherapie genutzt, um mittels monoklonaler Antikörper die Immunantwort zu reaktivieren [2,9].

Unter klinischer Prüfung befinden sich bzw. schon die FDA-Zulassung zur Therapie beim metastasierten Urothelkarzinom erhalten haben monoklonale Antikörper, gerichtet gegen CTLA-4 (Ipilimumab, Tremelimumab), PD-1 (Nivolumab, Pembrolizumab) und PD-L1 (Atezolizumab, Durvalumab, Avelumab).

Immuntherapie beim lokal fortgeschrittenen und metastasierten Urothelkarzinom

Erstlinientherapie beim Cisplatin nicht-geeigneten Patienten

Die Ergebnisse der KEYNOTE-052 Studie führten zur Zulassung von Pembrolizumab in der Erstlinientherapie. In dieser Phase II Studie wurden Cisplatin-untaugliche Patienten mit Pembrolizumab behandelt. Nach einem medianen follow-up von 5 Monaten zeigten 29% der Patienten ein initiales Ansprechen auf die Therapie und 78% von diesen wiesen ein Ansprechen von mehr als 6 Monaten auf. Ein vollständiges Ansprechen wurde in 6% der Patienten beobachtet. Eine PD-L1 Positivität von $\geq 10\%$ war prädiktiv für ein Therapieansprechen, gemessen als kombinierter Expressionsstatus (CPS) von PD-L1 auf Tumor- und Immunzellen. Patienten mit einer alleinigen Lymphknoten-Metastasierung zeigten eine höhere Ansprechrate als jene mit Viszeralmetastasen (47% vs. 23%). Die Therapie mit Pembrolizumab wurde bei insgesamt niedrigem Nebenwirkungsprofil gut toleriert. Die häufigste Nebenwirkung war Fatigue (17%), und schwere Nebenwirkungen (Grad ≥ 3) traten in lediglich 16% auf [10].

Ebenso in dieser Indikation zugelassen ist der gegen PD-L1-gerichtete Antikörper Atezolizumab. Die Kohorte 1 der Phase II IMvigor210-Studie zeigte nach einem medianen Follow-up von 17,2 Monaten eine Ansprechrate von 23% und ein komplettes Ansprechen in 9% der Patienten. Auch in dieser Studie war Fatigue (30%) die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung, wobei in nur 3% mit einem Grad 3/4. Insgesamt traten in 16% der Patienten Grad 3/4 Nebenwirkungen auf. Die Ansprechrate betrug 23% unabhängig vom PD-L1 Status ausgedrückt als Expression von PD-L1 auf Immunzellen (IC), bei einem kompletten Ansprechen von 9% der Patienten. Das mediane Gesamtüberleben betrug 15,9 Monate, bei einer 12-Monat-Überlebensrate von 57% [11].

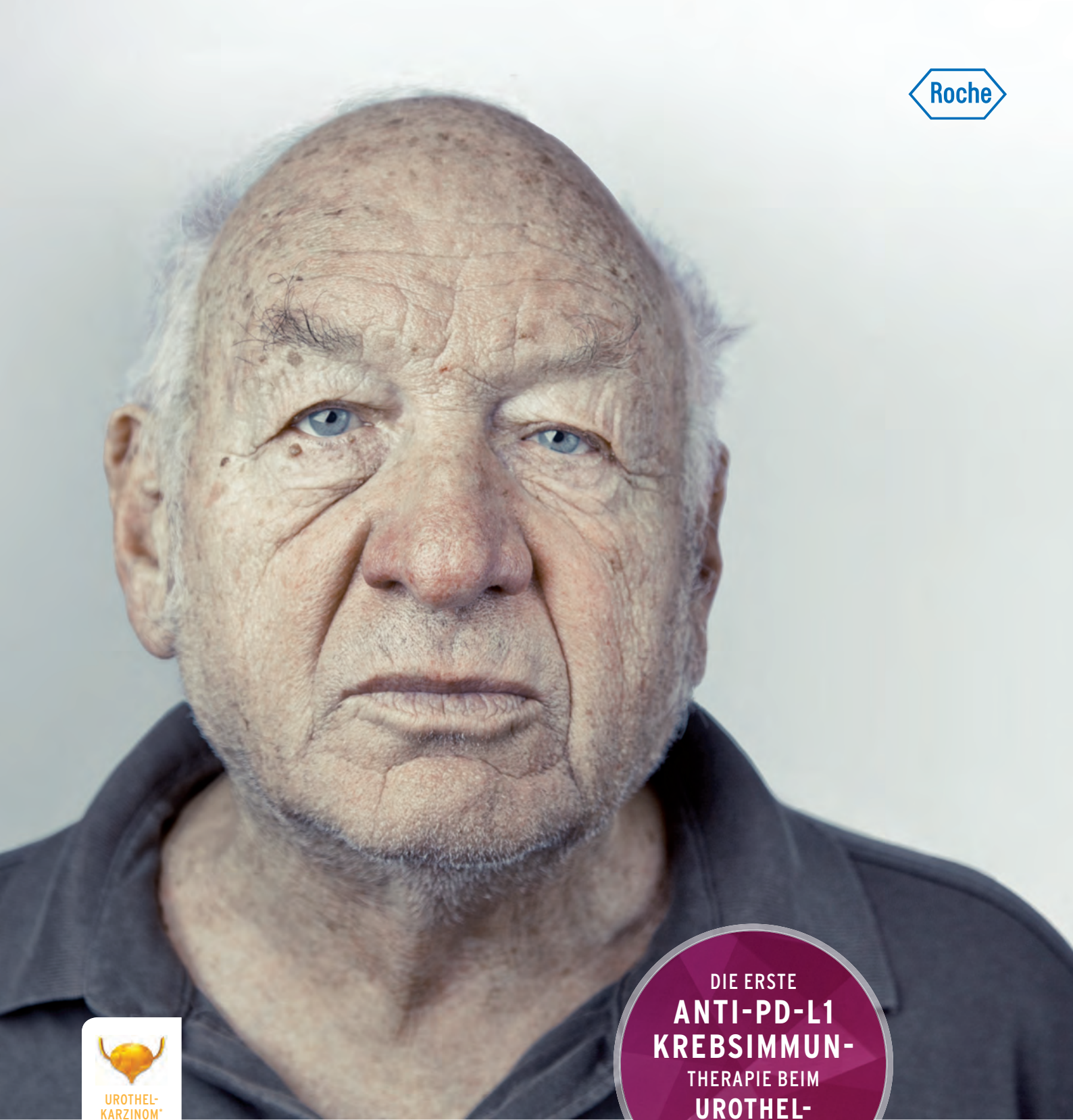
Zweitlinientherapie nach platinhaltiger Chemotherapie

In der Phase III Studie, KEYNOTE-045, wurden Patienten mit Progression eines Urothelkarzinoms nach platinhaltiger Chemotherapie eingeschlossen und zur Therapie mit Pembrolizumab oder Zweitlinien-Chemotherapie mit Paclitaxel, Docetaxel oder Vinflunine randomisiert. Im Pembrolizumab-Arm zeigte sich ein Gesamtüberleben von 10,3 Monaten (95% CI; 8,0 – 11,8) im Vergleich zu 7,4 Monaten (95% CI; 6,1 – 8,3) im Chemotherapie-Arm, unabhängig vom PD-L1 Status. Die Patienten, die mit Chemotherapie behandelt wurden, hatten mehr unerwünschte Nebenwirkungen im Vergleich zu denen, die mit Pembrolizumab behandelt wurden (90,2% vs. 60,9%), sowie dreimal so viele klinisch relevante, Grad 3/4 Nebenwirkungen. Diese Studie führte zur Zulassung von Pembrolizumab als Zweitlinien-Therapie für die Behandlung des fortgeschrittenen und metastasierten Urothelkarzinoms [12].

IMvigor210 Studie, eine Phase II Studie zu Atezolizumab, evaluierte in der Kohorte 2 ebenso Patienten mit Progression eines Urothelkarzinoms nach platinhaltiger Chemotherapie. Das mediane Gesamtüberleben für die gesamte Kohorte betrug 7,9 Monate. Interessanterweise zeigten Patienten mit höherer PD-L1 Expression ein verlängertes medianes Gesamtüberleben von 11,4 Monaten, sowie eine hohe Rate an Langzeitansprechen. Atezolizumab wurde insgesamt gut vertragen und Grad 3/4 Nebenwirkungen in lediglich 16% der Patienten beobachtet [13].

In der Phase III Studie IMvigor211 verfehlte Atezolizumab jedoch den primären Endpunkt Gesamtüberleben in der hoch PD-L1 exprimierenden Gruppe (IC2/3) in der hierarchisch gegliederten Analyse, so dass hier kein signifikanter Vorteil gegenüber einer Zweitlinien-Chemotherapie gezeigt werden konnte. Die explorative Analyse der ITT-Population ergab ein geringfügig verlängertes medianes Gesamtüberleben für Atezolizumab gegenüber Zweitlinienchemotherapie (8,6 vs. 8,0 Monate). Die 12-Monat-Überlebensrate betrug 39,2 bzw. 32,4%. Nebenwirkungen kamen in dieser Population seltener unter Atezolizumab als unter Chemotherapie vor (69% vs. 89%) und erneut wurde Fatigue (15%) als häufigste Nebenwirkung beobachtet [14].

Die Phase-II Studie CheckMate 275, evaluierte Nivolumab als Zweitlinientherapie in Patienten mit Progression



DIE ERSTE
**ANTI-PD-L1
KREBSIMMUN-
THERAPIE BEIM
UROTHEL-
KARZINOM***

ICH WILL ALLES PROBIEREN, ABER WENIG RISKIEREN.

Mehr als verträglich:
Bessere Verträglichkeit mit **TECENTRIQ®** im Vergleich zur
Chemotherapie - in der größten Phase III Studie beim UC bestätigt.¹

Das Immunsystem kann mehr.
TECENTRIQ® ▼
atezolizumab

▼ 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. Meldung von Nebenwirkungen an: Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> und an Roche Austria GmbH, www.roche.at.

* **TECENTRIQ®** als Monotherapie wird angewendet bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms (UC) nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie oder bei erwachsenen Patienten, die für eine Behandlung mit Cisplatin als ungeeignet angesehen werden.¹

¹ **TECENTRIQ®** Fachinformation, Roche, November 2017.

Hauptthema: Immunologie in der Urologie

eines Urothelkarzinoms während oder nach platinhaltiger Chemotherapie. Das mediane Gesamtüberleben betrug 8,7 Monate, wobei dieses in Patienten mit hoher PD-L1 Expression ($\geq 1\%$) deutlich länger war als in Patienten mit niedriger Expression (11,3 vs. 5,95 Monate). Ein komplettes Ansprechen wurde in 2%, ein partielles Ansprechen in 17% und eine stabile Erkrankung in 23% der Patienten beobachtet. Grad 3/4 Nebenwirkungen traten in 18% der Patienten auf, aber nur 5% der Patienten mussten die Therapie abbrechen [15].

Ebenso die FDA-Zulassung erhielt der PD-L1 Antagonisten Durvalumab. In der klinischen Studie zeigte sich eine Ansprechrate von 18%. In Patienten mit einer hohen PD-L1 Expression ($\geq 25\%$) zeigte sich eine höhere Ansprechrate im Vergleich zu Patienten mit niedrigem oder ohne Nachweis von PD-L1 (27,6% vs. 5,1%). Grad 3/4 Nebenwirkungen traten in 7% der Patienten auf, wobei Fatigue mit 19% als häufigste Nebenwirkungen auftrat [16].

Der zuletzt FDA-zugelassene Checkpoint Inhibitor ist Avelumab. In der JAVELIN-Studie (Phase I/2) zeigten 17,8% der Patienten ein Ansprechen auf die Therapie mit dem gegen PD-L1 gerichteten Antikörper. Die Ansprechrate war höher in der Gruppe mit hoher PD-L1 Expression (24% vs. 13%) im Vergleich zu Patienten mit niedrigem oder negativem PD-L1 Status. Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen waren Grad 1/2 Infusionsreaktionen (29%) und Fatigue (16%), wobei Nebenwirkung Grad ≥ 3 in lediglich 8% der Patienten auftraten [17].

Checkpointinhibitoren haben die Therapie des Urothelkarzinoms revolutioniert. Insbesondere die Langzeitan-sprechraten, resultierend in einem verlängerten medianen Gesamtüberleben und das günstigere Nebenwirkungsprofil im Vergleich zur bisherigen Standard-Chemotherapie haben dafür gesorgt,

dass die Substanzen sowohl in der systemischen Erstlinientherapie bei Cisplatin-ungeeigneten Patienten, wie auch in der Zweitlinientherapie nach platinhaltiger Chemotherapie empfohlen sind, auch wenn weiterhin ein großer Anteil der Patienten nicht auf die neuen Therapeutika anspricht.

Referenzen

[1] Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol.* 1976;116(2):180-3.

[2] Bellmunt J, Powles T, Vogelzang NJ. A review on the evolution of PD-1/PD-L1 immunotherapy for bladder cancer: The future is now. *Cancer Treat Rev.* 2017;54:58-67.

[3] Fuge O, Vasdev N, Allchorne P, Green JS. Immunotherapy for bladder cancer. *Res Rep Urol.* 2015;7:65-79.

[4] Oosterlinck W, Kirkali Z, Sylvester R, da Silva FC, Busch C, Algaba F, et al. Sequential intravesical chemioimmunotherapy with mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin and with bacillus Calmette-Guerin alone in patients with carcinoma in situ of the urinary bladder: results of an EORTC genito-urinary group randomized phase 2 trial (30993). *Eur Urol.* 2011;59(3):438-46.

[5] Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Urol.* 2000;163(4):1124-9.

[6] Martinez-Pineiro L, Portillo JA, Fernandez JM, Zabala JA, Cadierno I, Moyano JL, et al. Maintenance Therapy with 3-monthly Bacillus Calmette-Guerin for 3 Years is Not Superior to Standard Induction Therapy in High-risk Non-muscle-invasive Urothelial Bladder Carcinoma: Final Results of Randomised CUETO Study 98013. *Eur Urol.* 2015;68(2):256-62.

[7] Sylvester RJ, Brausi MA, Kirkels WJ, Hoeltl W, Calais Da Silva F, Powell PH, et al. Long-term efficacy results of EORTC genito-urinary group randomized phase 3 study 30911 comparing intravesical instillations of epirubicin, bacillus Calmette-Guerin, and bacillus Calmette-Guerin plus isoniazid in patients with intermediate- and high-risk stage Ta T1 urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol.* 2010;57(5):766-73.

[8] Babjuk M, Böhle A, Burger M, Capoun O, Cohen D, Comperat EM, et al. EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol.* 2017;71(3):447-61.

[9] Finn OJ. Cancer immunology. *N Engl J Med.* 2008;358(25):2704-15.

[10] Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1483-92.

[11] Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2017;389(10064):67-76.

[12] Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017;376(11):1015-26.

[13] Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2016;387(10031):1909-20.

[14] Powles T, Duran I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2017.

[15] Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):312-22.

[16] Powles T, O'Donnell PH, Massard C, Arkenau HT, Friedlander TW, Hoimes CJ, et al. Efficacy and Safety of Durvalumab in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Updated Results From a Phase 1/2 Open-label Study. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):e172411.

[17] Patel MR, Ellerton J, Infante JR, Agrawal M, Gordon M, Aljumaily R, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):51-64.

Korrespondenzadresse:

Dr. Kilian M. Gust, FEBU
Univ. Klinik für Urologie
Med. Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
kilian.gust@meduniwien.ac.at

Immuntherapie des Prostatakarzinoms

K. Pummer, Graz

Die Strategie, Krebs durch eine gesteigerte Immunantwort zu behandeln, wird seit langem – aber mit wechselndem Erfolg – verfolgt.

Einerseits ist zwar bekannt, dass sogar eine Bestrahlung neben der lokalen Tumorkontrolle auch Antigen-spezifische Immunantworten triggern kann, wenngleich diese in der Regel nicht kurativ sind. Dabei scheint diese Immunmodulation von einer veränderten Biologie überlebender Zellen und dadurch höherer Empfindlichkeit gegenüber T-Zellen auszugehen. Obwohl der Mechanismus nicht zur Gänze geklärt ist, wurde sowohl *in vitro* als auch *in vivo* gezeigt, dass eine Bestrahlung unter anderem zu einer verstärkten Expression von Calreticulin an der Zelloberfläche führt, was wiederum Voraussetzung für eine erfolgreiche T-Zell-Aktivität ist. Beobachtungen wie diese lassen somit eine potenzielle Rolle der Immuntherapie vermuten.

Andererseits waren inaktivierte Tumorzellen oder intratumoral verabreichte bakterielle Produkte zur Induktion lokaler Entzündungsreaktionen bislang bestenfalls anekdotisch erfolgreich. Auch immunstimulierende Zytokine wie Interferon oder Interleukin führten nur selten und vor allem nur bei einigen wenigen Tumorentitäten (Melanom, Nierenzellkarzinom) zu etwas länger anhaltenden Remissionen. Und selbst die Erkenntnis, dass dendritische Zellen eine zentrale Rolle bei der T-Zell-Regulierung haben, mit der Möglichkeit, entsprechende Vakzine zu produzieren, führte lediglich zu gelegentlichem Erfolg.

Immune Checkpoints – Wichtige Puzzleteile einer komplexen Immunantwort

Einer der Hauptgründe für die bescheidene Wirksamkeit immuntherapeutischer Ansätze liegt im Immunsystem selbst, das über eine Reihe von Kontrollstellen (Checkpoints) verfügt, um einer Überaktivierung mit der Gefahr der Zerstörung eigenen gesunden Gewebes entgegenzuwirken.

Insbesondere zwei dieser Kontrollstellen sind heute relativ gut untersucht: CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*), welches im Wesentlichen für die Anzahl tumoraktiver T-Zellen, aber auch für die Funktion regulatorischer T-Zellen, welche die Aktivität der Immunzellen unterdrücken, verantwortlich ist. Einfach ausgedrückt: Blockiert man CTLA-4, sind mehr und aktivere T-Zellen die Folge.

Beim Kontakt aktivierter T-Zellen mit der Tumorzelle kommt ein weiteres Checkpoint-Molekül ins Spiel, nämlich das bereits 1992 entdeckte PD-1 (*programmed death 1*), dem neben seiner immunonkologischen Bedeutung auch eine entscheidende Rolle bei der Autoimmunität, der infektiösen Immunität, der Transplantationsimmunität und bei Allergien zukommt. Für diesen Rezeptor sind zwei Interaktionspartner (Liganden), PD-L1 (auch bekannt als B7-H1 oder CD274) und PD-L2 (auch bekannt als B7-DC oder CD273), bekannt, die aber auch auf Tumorzellen gefunden werden, wodurch beim Zellkontakt die T-Zelle inaktiviert wird und die Krebszelle überlebt. Immuncheckpoint Inhibitoren können diese Interaktion verhindern, wodurch die T-Zelle aktiv bleibt und die Tumorzelle eliminiert wird.



Univ. Prof. Dr. Karl Pummer

Während immunologische Therapieansätze beim Nierenzell- und Urothelkarzinom zunehmend an Bedeutung gewinnen, blieben Erfolge beim Prostatakarzinom bislang praktisch aus. Eine Phase III Studie mit Ipilimumab, einem monoklonalen Anti-CTLA-4-Antikörper, zeigte trotz PSA-Ansprechens und verbessertem PFS keinen Vorteil im Gesamtüberleben. Auch eine Studie mit Nivolumab, einem PD-L1-Inhibitor, brachte keinen Erfolg und auch Pembrolizumab, ein weiterer PD-L1-Inhibitor, ließ bislang nur ein bescheidenes biochemisches Ansprechen erkennen, was den Schluss zulässt, dass Prostatakarzinome im Vergleich zu anderen Tumoren gar keine oder nur eine ungenügende PD-L1 Expression haben, wodurch die alleinige Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor zwangsläufig nur wenig Aussicht auf Erfolg haben kann. Weiter gilt es zu bedenken, dass solche Checkpoints nur ein Teil eines mehrstufigen Prozesses sind, der an beliebigen Stellen unterbrochen werden kann, was stets zum therapeutischen Versagen führt. Deshalb ist es wichtig zu wissen, an welcher Stelle dieser Prozess unterbrochen ist. Eine Checkpoint-Inhibition ist beispielsweise nur dann sinnvoll, wenn tumorreaktive T-Zellen überhaupt vorhanden sind, was beim Prostatakarzinom selten der Fall ist.

Mittlerweile sind weitere Checkpoint-Moleküle (LAG-3, TIM-3) bekannt, die offenbar als Reaktion auf eine erfolgreiche Inhibition induziert werden – abermals mit dem Ziel, die T-Zell-Antwort zu stoppen, um überschießende Immunreaktionen zu vermeiden. Die Entdeckung dieser zusätzlichen Checkpoints lässt zwar auf weitere therapeutische Fortschritte hoffen, zeigt aber auch, dass wir möglicherweise immer neuen gegen-

Hauptthema: Immunologie in der Urologie

regulatorischen Mechanismen hinterherlaufen werden.

Vakzination

Vakzine sind eine mögliche Strategie, um die Tumorzell-Erkennung durch Immunzellen zu verbessern. Im Jahr 2010 wurde in einer Placebo-kontrollierten Phase 3-Studie (Immunotherapy for Prostate Adenocarcinoma Treatment; IMPACT) mit dem zellulären Immuntherapeutikum Sipuleucel-T, ein Tumorzellvakzin aus dendritischen (DZ) und antigenpräsentierenden Zellen (APC), welches in drei Dosen im zweiwöchigen Abstand verabreicht wurde, erstmals ein Überlebensvorteil für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) gezeigt. Dabei wurden autologe mononukleäre Zellen *ex vivo* mit einer Kombination aus Zytokinen und einem rekombinanten Fusions-Protein, bestehend aus PAP und GM-CSF aktiviert. Bei relativ geringen Nebenwirkungen (Fieber, Schüttelfrost, Fatigue, Übelkeit und Kopfschmerzen) war das mediane Überleben mit 25,8 Monaten um 4,1 Monate gegenüber Placebo signifikant verlängert (HR 0,78). Somit gab es zwar erstmals eine lebensverlängernde Immuntherapie für das mCRPC, die anfängliche Begeisterung flaute jedoch bald wieder ab, was einerseits an den hohen Kosten, andererseits an den fehlenden Effekten im Hinblick auf die klinische Progression oder den PSA-Wert lag.

PROSTVAC, ein rekombinanter gegen PSA gerichteter Virus-Impfstoff, zeigte bei 19/33 Patienten eine PSA-Reduktion und eine Stabilisierung bis zu 21 Monaten bei weiteren neun Patienten. Eine Weiterentwicklung mit drei kostimulierenden Molekülen, PROSTVAC-VF, stimuliert die PSA-spezifische T-Zell-Reaktionen, was zur Elimination PSA-produzierender Zellen führt. In einer randomisierten Phase-II-Doppelblindstudie zeigten so behandelte Patienten nach drei Jahren ein besseres (30% vs. 17%) und längeres (25,1 vs. 16,6 Monate) Gesamtüberleben im Vergleich zur Kontrollgruppe, was Anlass zu der laufenden Phase-III-Studie (PROSPECT) gab, deren Ergebnisse aber noch nicht vorliegen.

PARP Inhibition

Seit einigen Jahren ist bekannt, dass sog. *DNA damage repair* Mutationen bei ca. einem Drittel aller Patienten mit Prostatakrebs gefunden werden. Da sich eine *Poly (ADP-Ribose) Polymerase* (PARP)

Inhibition bei solchen Patienten als wirksam erwies, kam es für Olaparib zu einem beschleunigten Verfahren durch die FDA. Olaparib ist der erste oral bioverfügbare PARP-Inhibitor, der *in vitro* Aktivität gegen PARP1, PARP2 und PARP3 besitzt und unlängst von der FDA zur Behandlung von Ovarialkarzinomen mit BRCA1/2-Mutationen zugelassen wurde. Seine Wirksamkeit wurde ursprünglich in einer einarmigen Studie an Patienten mit fortgeschrittenen Karzinomen und einer Keimbahn BRCA Mutation (gBRCAm; germline BRCA mutation) evaluiert, indem sie zweimal täglich 400mg Olaparib bis zur Progression oder Auftreten nicht tolerierbarer Nebenwirkungen bekamen.

In einer Studie mit 50 Patienten, die bereits mit Abirateron oder Enzalutamid (98%) bzw. mit Cabazitaxel (58%) vorbehandelt worden waren, zeigten immerhin 33% ein Ansprechen auf Olaparib und 12 Patienten wurden länger als 6 Monate behandelt. Sechzehn dieser Patienten hatten Mutationen in DNA-Repair Genen. Von denen zeigten 14 (88%) ein Ansprechen, ebenso wie alle sieben Patienten mit einer BRCA2-Mutation, die üblicherweise mit einer sehr schlechten Prognose einhergeht. Diese Ergebnisse bestätigen, dass zumindest eine Subgruppe von Patienten (ca. 25 bis 30%) mit DNA-Repair-Defekten molekular stratifiziert und in Folge erfolgreich behandelt werden können.

Kombinationsstrategien

Trotz des geringen Nutzens einer Monotherapie mit Immune Checkpoint-Inhibitoren beim Prostatakarzinom sind verschiedene Kombinationen zumindest für einige Patienten durchaus vielversprechend und könnten zukünftig eine therapeutische Lücke schließen.

Immune Checkpoint-Inhibitoren wie anti-PD-1 oder anti-PD-L1 verstärken die Immunantwort durch Blockade molekularer Interaktionen im Tumorgewebe, welche Immunzellen inaktivieren können. Damit das überhaupt funktioniert, muss das Immunsystem aber in der Lage sein, Tumorzellen zu erkennen und Immunzellen zu mobilisieren, was natürlich die Frage aufwirft, ab welchem Grad der PD-L1-Positivität auch mit einem klinischen Nutzen gerechnet werden darf. Gelingt es aber, die Tumorerkennung durch Immunzellen zu verbessern, entsteht in Kombination mit Immune Checkpoint-Inhibitoren ein therapeutisch relevantes Behandlungspotenzial – und

genau das konnte in den letzten ein bis zwei Jahren erfolgreich in Studien gezeigt werden.

Eine dieser Studien kombiniert den Androgen-Rezeptor (AR) Antagonisten Enzalutamid mit dem PD-1 Inhibitor Pembrolizumab, das im Fall einer Progression unter Enzalutamid zusätzlich gegeben wird. Der bisherige klinische Erfolg kann durch eine wissenschaftliche Rationale erklärt werden. In einer vorangegangenen Studie an Patienten mit biochemischer Progression wurde nämlich nach drei Monaten Enzalutamid eine Zunahme von NK-Zellen (*natural killer cells*) und gleichzeitige Abnahme von Suppressor-Zellen beobachtet. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Enzalutamid-resistente Tumorzellen, T-Zellen und zirkulierende dendritische Zellen vermehrt PD-L1 exprimieren. Das bedeutet, dass Enzalutamid eine Immunantwort erzeugt, welche den Einsatz von Pembrolizumab bei Progression rechtfertigt.

Eine laufende Studie, in der PARP-Inhibitor Olaparib mit dem PD-L1 Inhibitor Durvalumab kombiniert wird, zeigte beeindruckende vorläufige Ergebnisse. Von den ersten 17 Patienten zeigten zehn (59%) ein Ansprechen, das sich entweder als eine >50%-Reduktion von PSA oder als partielle radiographische Remission manifestierte. Wie erwartet, sprachen alle Patienten mit einer nachgewiesenen DNA damage repair Mutation an. Noch interessanter ist allerdings, dass auch vier Patienten ohne Mutation ein Ansprechen zeigten, was möglicherweise auf einen grundlegenden immuntherapeutischen Mechanismus hindeutet. Ebenso bemerkenswert ist die Ansprechdauer. Sie lag median bei über 12 Monaten, was bei Patienten, die unter Abirateron, Enzalutamid und/oder Docetaxel progredient geworden waren, ungewöhnlich lange ist. Die bisher beobachteten Nebenwirkungen sind zwar überschaubar, reichen aber von Colitis über Hörschäden bis hin zu Entzündungen des Sehnervs.

Ungeachtet der ermutigenden Ergebnisse bleibt es allerdings noch unklar, welcher biologische Mechanismus durch eine Kombination von PARP-Inhibition plus PD-L1-Inhibition eigentlich tatsächlich genutzt wird. Eine mögliche Erklärung wäre der sog. *Stimulator of IFN Genes* (STING) *Pathway*, bei dem es durch die PARP-Inhibition zu einer Vermehrung von DNA-Fragmenten im Zytoplasma kommt, was wiederum eine gesteigerte Produktion von Interferon- γ im Gewebe nach sich zieht, und die PD-

Focal·One®

Mobiler Service zur fokalen Therapie des Prostatakarzinoms

Focal·One®

- ⊗ Präzise Ortung
- ⊗ **Effiziente Behandlung**
- ⊗ **Validierung in Echtzeit**

Mobiler Service

- ⊗ **Neueste Technologie**
- ⊗ Direkt vom Hersteller
- ⊗ **Geschultes**
Applikationspersonal
- ⊗ Individuelle
Nutzungsangebote



L1-Inhibition dient der Erhaltung dieser antitumoralen Immunantwort. Eine andere Theorie geht davon aus, dass eine vermehrte DNA-Zerstörung zu verstärkter Antigen-Präsentation durch die Krebszellen führt, weil gezeigt wurde, dass die Menge an Antigenen mit der Wirksamkeit einer PD-1- oder PD-L1-Inhibition korreliert.

Auch die Kombination von Vakzinen mit Immune Checkpoint Inhibitoren wird untersucht und es werden erste interessante Ergebnisse mit einem DNA-basierenden Impfstoff (pTVG-HP) berichtet, der gegen die Saure Prostata-Phosphatase (PAP) gerichtet ist. Präklinische Studien zeigten eine Vermehrung PAP-spezifischer CD8 T-Zellen mit PD-1-Expression, was die Rationale für eine Kombination mit Pembrolizumab darstellt. Dabei kommt der optimalen Sequenz (Vakzine entweder **vor** oder zeitgleich **mit** Pembrolizumab) große Bedeutung zu, wobei erste Ergebnisse eher für die gleichzeitige Gabe sprechen. Neben Antigen-spezifischen Immunantworten zeigten bislang mehrere Patienten einen PSA-Abfall bzw. eine partielle Remission.

Eine weitere Studie untersucht die gleiche Strategie, aber mit dem gegen PSA gerichteten Impfstoff Rilimogene in Kombination mit Nivolumab bei Patienten mit mCRPC bzw. auch im neoadjuvanten Setting (NCT02933255), wobei erste Ergebnisse zur Sicherheit dieser Kombination im Laufe des Jahres erwartet werden dürfen.

Zusammenfassung

Der zunehmende Einsatz potenter AR-gerichteter Therapien lässt befürchten, dass die Zahl von Patienten mit einem AR-unabhängigen Phänotyp eines CRPC zunimmt. Deshalb ist es wichtig, jene Strategien zu entschlüsseln, welche von derart resistenten Zellen genutzt werden. Dazu gehören auch immunologische Prozesse. Da das Immunsystem sich an seine Targets „erinnert“, erscheint es durchaus möglich, anhaltende Immunantworten zu erzielen, sofern es gelingt, das System zielrichtig zu aktivieren. Gemeinsam mit einer exakten individuellen Identifizierung dieser Targets und akkurater Stratifizierung solcher Patienten sollten hohe und dauerhafte Ansprechraten möglich sein.

Literatur

- Aparicio A, Logothetis CJ, Maity SN. Understanding the lethal variant of prostate cancer: power of examining extremes. *Cancer Discovery* 2011; 1: 466 – 8.
- Bishop JL, Sio A, Angeles A, et al. PD-L1 is highly expressed in Enzalutamide resistant prostate cancer. *Oncotarget* 2014; 6: 234 – 242.
- Corrales L, McWhirter SM, Dubensky Jr. TW, and Gajewski TF. The host STING pathway at the interface of cancer and immunity. *J Clin Invest* 2016; 126(7): 2404 – 2411
- Gameiro SR, Jammeh ML, Wattenberg MM, et al. Radiation-induced immunogenic modulation of tumor enhances antigen processing and calreticulin exposure, resulting in enhanced T-cell killing. *Oncotarget* 2013; 5: 403 – 416.
- Graff JN, Puri S, Bifulco CB, et al. Sustained complete response to CTLA-4 blockade in a patient with metastatic, castration-resistant prostate cancer.

Cancer Immunology Research 2014; 2: 399 – 403.

Hansen A, Massard C, Ott PA, et al. Pembrolizumab for patients with advanced prostate adenocarcinoma: preliminary results from the KEYNOTE-028 study. *Ann Oncol* 2016; 27: Suppl 6: 725PD (abstract).

Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411 – 22.

Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2014; 15: 700 – 12.

Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1697 – 1708.

Slovin SF, Higano CS, Hamid O, Tejwani S, Harzstark A, Alumkal JJ, et al. Ipilimumab alone or in combination with radiotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: results from an open-label, multicenter phase I/II study. *Ann Oncol* 2013; 24: 1813 – 21.

Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443 – 54.

Korrespondenzadresse:

Univ. Prof. Dr. Karl Pummer
Univ. Klinik für Urologie
Med. Universität Graz
Auenbruggerplatz 29/8
8036 Graz
karl.pummer@medunigraz.at

HPV bei Erwachsenen

B. Müller, Innsbruck



Dr. Barbara Müller

Humane Papillomavirus (HPV) Infektionen repräsentieren eine der weltweit am häufigsten sexuell übertragbaren Erkrankungen. Über zwei Drittel der Menschen stecken sich im Laufe ihres Lebens mit HPV an, wovon Frauen wie Männer gleichermaßen betroffen sind. Am häufigsten erfolgt eine Ansteckung über sexuellen Kontakt, wobei eine Haut-zu-Haut Übertragung über direkten Kontakt mit infizierten Haut- oder Schleimhautpartien ausreichend ist. Die klinische Bandbreite reicht hierbei von symptomlosen Infektionen über gutartige Läsionen bis hin zu invasiven Tumoren. Auch eine Infektion der Mundschleimhaut durch direkten Kontakt mit betroffenen Stellen im Genitalbereich ist möglich. Der Gebrauch von Kondomen stellt dabei keinen absoluten Schutz vor einer Infektion

dar. HPV kann nämlich auch von den durch ein Kondom unbedeckten Stellen auf Haut oder Schleimhäute übertragen werden und sich von dort aus langsam ausbreiten.

Die Übertragung von humanen Papillomaviren auf nicht-sexuellem Weg, wie beispielsweise durch Schmierinfektionen oder bei der Geburt von einer infizierten Mutter auf das Kind, ist ebenfalls möglich. Mikroverletzungen, wie nach durchgeführter Intimirasur, führen meist zur Aussaat von HPV-Infektionen im gesamten Puplesbereich. Bis zum jetzigen Zeitpunkt ist nicht eindeutig geklärt, ob HPV auch durch verunreinigte Gegenstände (Untersuchungsgeräte, Unterwäsche) oder gemeinsames Baden übertragbar ist. Eine Ansteckung ohne

Schleimhautkontakt, wie beim normalen Küssen, Blut spenden oder Stillen eines Kindes scheint dagegen unwahrscheinlich zu sein [1,2,3].

Das Virus

Die humanen Papillomaviren umfassen eine große Gruppe an DNA-Viren. Ihr morphologisches Erscheinungsbild ist wesentlich durch ein Kapsid ohne Membranhülle gekennzeichnet. Das Kapsid mit einem Durchmesser von 55 nm besteht aus den 2 Viruskapsidproteinen L1 und L2. Es beinhaltet einen doppelsträngigen, zirkulären DNA-Strang, der für 9 Proteine kodiert. Je nach Expressionsregulation erfolgt die Einteilung in zellregulatorische „early“ (E) Proteine 1-7 und strukturelle „late“ (L) Proteine.

HPV-Viren infizieren ausschließlich undifferenzierte Keratinozytenstammzellen der Epithelzellen von Haut und verschiedenen Schleimhäuten und können bei den befallenen Zellen ein unkontrolliertes tumorartiges Wachstum hervorrufen. Die Freisetzung von neu gebildeten, infektiösen Viruspartikeln erfolgt meist passiv durch Abschilfern von Hautzellen 3 Wochen nach Infektion [4,5].

Man spricht von einer intraepithelialen Neoplasie, wenn sich die HPV-induzierten Veränderungen auf die Epidermis beschränken. Je nach Lokalisation ist von cervikaler, vulvärer, peniler und analer intraepithelialer Neoplasie die Rede. Es ist eine Einteilung in 3 Schweregrade üblich, wobei bei Grad I die dysplastischen Veränderungen im Bereich des

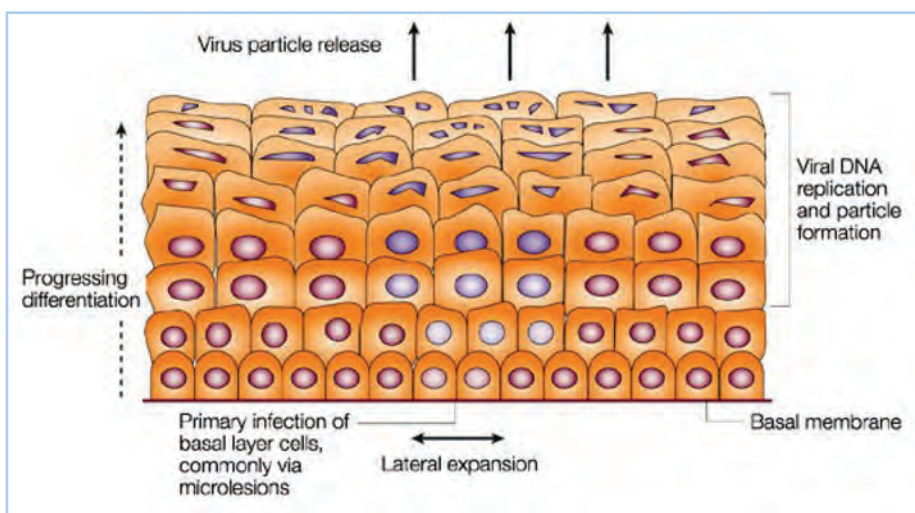


Abb. 1: Differenzierungsstadien des Hautepithels. Die HPV-Viren verursachen einen starken Proliferationsschub mit einerseits Verbreiterung der Parabasalschicht und andererseits verstärkter Ausreifung mit Verhornung der Superfizialschicht [5].

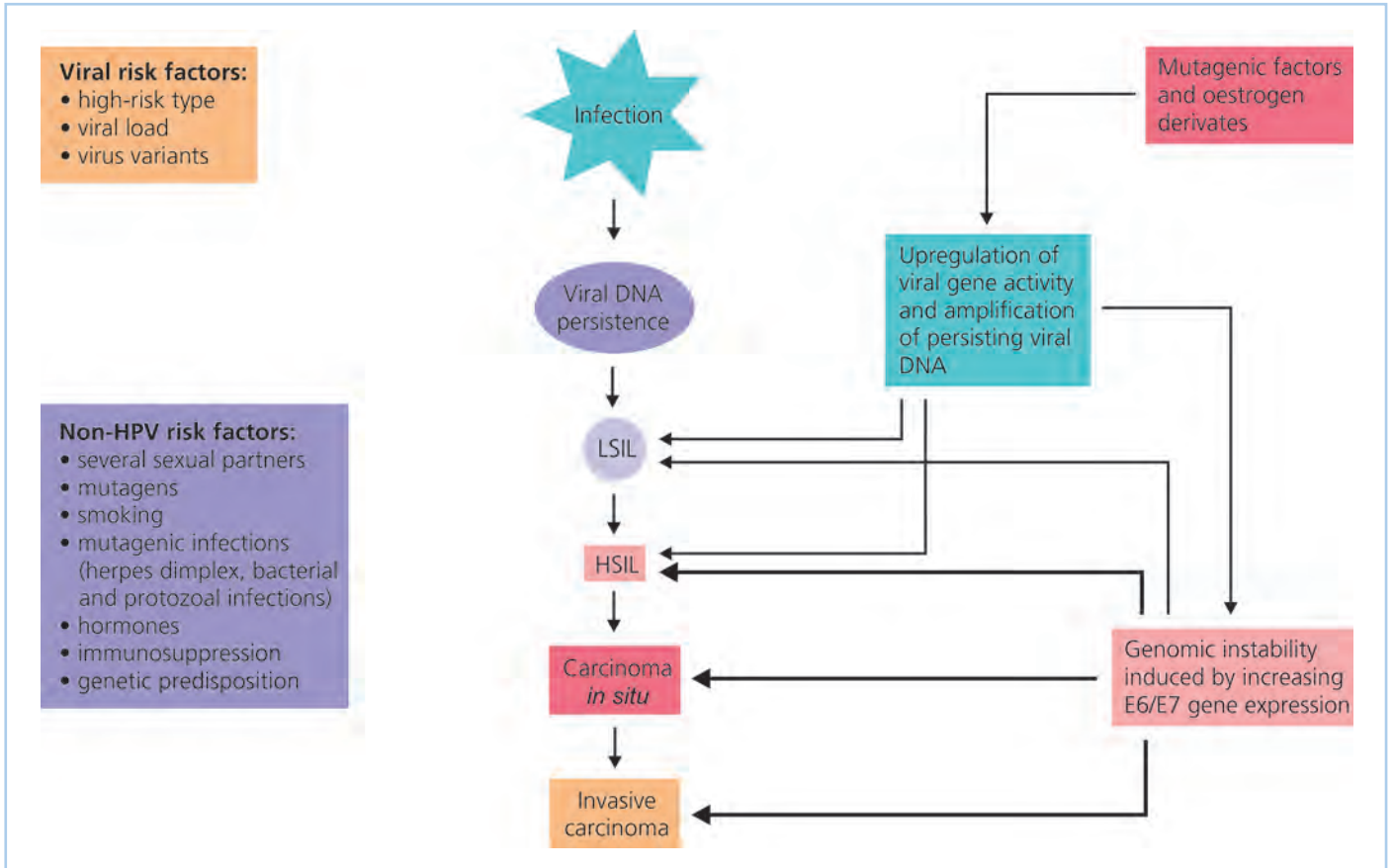


Abb. 2: Risikofaktoren, die zu einer HPV-induzierten malignen Proliferation beitragen [5].

unteren Drittels des Epithels, bei Grad II innerhalb der unteren zwei Drittel des Epithels und bei Grad III innerhalb des gesamten Epithels vorliegen.

Bisher konnten mehr als 200 HPV-Typen identifiziert werden, von welchen circa 40 verschiedene Genotypen die Epithelien und Schleimhäute des Anogenitaltraktes beim Menschen infizieren können. Die zahlreichen Genotypen sind für den Menschen unterschiedlich pathogen – daher kann eine weitere Einteilung in sogenannte low-risk HPV-Typen (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 und 8) und high-risk HPV-Typen (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 und 66) gemacht werden [6].

HPV und die Entstehung von Karzinomen

Die meisten HPV-Infektionen verlaufen transient subklinisch und werden erfolgreich eliminiert – maßgeblich ausschlaggebend hierbei ist natürlich die generelle Immunitätslage. High-risk HPV-Typen – vorwiegend HPV 16 und HPV 18 – neigen eher zu persistierenden Infektionen, haben eine höhere Progressionsrate als alle anderen den Anogenitalbereich infi-

zierenden HPV-Typen und sind somit kausale Faktoren genitoanaler Karzinome sowie ihrer Vorstadien. Bei einer persistierenden Infektion mit high-risk HPV-Typen kommt es zur Integration der HPV-DNA in das Wirtsgenom und infolge zu einer vermehrten Transkription der Onkogene E6 und E7. E6 bindet direkt an das Tumorsuppressorgen p53 und führt zu einer Degradation und somit Inaktivierung von p53. E7 bindet direkt an das Retinoblastoma (Rb) Tumorsuppressorprotein und bewirkt eine vermehrte Transkription von Genen, die für die DNA-Replikation und für den Übergang der Zelle von der G1 in die S-Phase verantwortlich sind. Durch die Interaktion von E6 und E7 mit p53 und Rb kommt es zu einer Dysregulierung des Zellzyklus, Instabilität des Genoms sowie zur Inhibition von Apoptose und Telomerase und damit zum Auftreten einer intraepithelialen Neoplasie [6,7].

Condylomata acuminata

Die sogenannten Genitalwarzen (Condylomata acuminata) sind gutartige, infektiöse Epitheliome und werden großteils durch die beiden low-risk HPV-Typen 6 und 11 hervorgerufen. Die Inkubationszeit liegt zwischen 3 Wochen

bis hin zu 8 Monaten. Häufig betroffen sind der perianale, anale oder der Genitalbereich; seltener sind diese Feigwarzen in der Inguinal- oder Pubesregion vorzufinden. Die Lokalisation hängt bei Männern davon ab, ob sie beschnitten sind: Bei zirkumzidierten Männern sind hauptsächlich die Perinealregion, der Penisstamm und die perianale Haut betroffen, während Männer mit intaktem Präputium meist unter einem Befall des Sulcus coronarius, der Glans und des Frenulums leiden. In seltenen Fällen kann auch die distale Harnröhre mitbetroffen sein. Während bei jedem 4. Mann die Urethra mitbetroffen ist, sind Harnröhrencondylome bei lediglich 8% der Frauen mit gleichzeitigen vulvären Warzen nachweisbar. Bei beiden Geschlechtern kommen nur extrem selten Condylomata acuminata proximal der Linea dentata im Analkanal vor. [7,8,9]

HPV und Prostatakarzinom

Zahlreiche Studien, die das karzinogene Potenzial von HPV im Gewebe bei Prostatakarzinom und benignem Prostatagewebe untersuchen, liefern kontroverse Ergebnisse. Zudem muss man bei einer vermeintlichen Detektion von HPV-

DNA bedenken, dass nach erfolgter transrektaler Prostatabiopsie durchaus die Gefahr einer Kontamination mit Darmflora besteht. Den diagnostischen Standard beim HPV-Nachweis bildet die In-situ-Hybridisierung (ISH) nach vorausgehender HPV-Genamplifizierung mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR). Pascale et al. zeigen ein signifikantes Gesamtüberleben bei primären PCa-Patienten bei einer HPV-Infektion und gleichzeitig hohem Gleason-Score bei Diagnosestellung. In einer indischen Studie unter Singh et al. kann ein höherer Anteil (41%) an HPV-Infektionen bei Patienten mit PCa im Gegensatz zu benignem Prostatagewebe (20%) erkannt werden; weiters ergibt sich ein signifikantes Verhältnis von HPV-infizierten Patienten mit einem hohen Gleason-Score [6,10,11].

HPV und Peniskarzinom

Läsionen mit undifferenzierter intraepithelialer Neoplasie gelten als Vorläufer des Peniskarzinoms und reagieren in 80 bis 90% der Fälle positiv auf die beiden HPV-Typen 16 und 18. Mit der Untersuchungsmethode der PCR kann man die high-risk HPV-Viren bei mehr als 50% von Patienten mit Peniskarzinom nachweisen. Untersuchungen zur Prävalenz bei HPV-Genotypen mit gleichzeitigem Peniskarzinom ergeben, dass der HPV-Genotyp 16 mit 60,2% der am häufigsten nachgewiesene HPV-Typ ist, gefolgt von HPV 18 mit 13,3% sowie den HPV-Typen 6 und 11 mit je 8,13%. [6,8,12]

HPV und Nierenzellkarzinom

In Abhängigkeit der gewählten Untersuchungsmethode zur HPV-Detektion (In-situ Hybridisierung vs. Polymerase-Kettenreaktion) ergeben sich entweder hohe oder niedrige HPV-Inzidenzen im Tumorgewebe bei Nierenzellkarzinom. Salehipoor et al. belegen unter Verwendung der PCR den Nachweis von high risk HPV-DNA bei 14,3% von Nierenzellkarzinomgeweben. Kamel et al. wählen

ISH als Methode und erbringen den Nachweis von HPV-DNA 6, 11, 16, 18, 31 und 33 bei 52% der Patienten mit Nierenzellkarzinom [13,14].

HPV und Hodenkarzinom

In einer großen epidemiologischen Studie unter Strickler et al. zeigt sich der HPV-Typ 16 bei nur 6% der Patienten mit Hodenkarzinom. Kondoh et al. weist im Tierversuch mit Mäusen ebenfalls den HPV-Typ 16 nach. Im Gegensatz dazu können Rajpert-De Meyts et al. weder HPV-Typ 16 noch Typ 18 in ihren Studien bei Patienten mit Hodenkarzinom belegen [15,16,17].

HPV und Urothelkarzinom

Die Prävalenz von high-risk HPV-Typen beim Urothelkarzinom zeigt sich mit 3 bis zu 50% sehr variabel. Erwähnenswert ist, dass HPV häufiger (44,4%) bei low-risk HPV-Typen nachgewiesen wird.

Es scheint wichtig zu sein, die HPV-DNA bei den seltenen Subgruppen des Urothelkarzinoms wie bei der squamösen Differenzierung und dem neurogenen Blasenkarzinom zu untersuchen und sollte auf jeden Fall bedacht werden. Abschließend lässt sich feststellen, dass in keiner bisher durchgeführten Studie der Zusammenhang von HPV-Infektion und dem Risiko für die Ausbildung eines Rezidives oder für die Progression des Blasen Tumors ermittelt wurde [18].

Quellen:

- [1] <https://www.krebsinformationsdienst.de/vorbeugung/risiken/hpv2.php>
- [2] <https://www.krebshilfe.net/information/krebs-risiko/infektionen-hpv/>
- [3] Tolstov Y, et al. Human Papillomaviruses in Urological Malignancies: A Critical Assessment. *Urologic Oncology*. 2014 Jan; 32(1):46.e19-27.
- [4] Glastetter E, et al. Humorale und Zelluläre Immunantwort im Rahmen der HPV-Impfung. *Der Hautarzt – Springer*. 2007 May; 58:493-500.
- [5] zur Hausen H. Papillomaviruses and Cancer. From Basic to Clinical Application. *Nature Reviews Cancer*. 2002 May; 2(5):342-50.
- [6] Heidegger I, et al. The Role of Human Papilloma

Virus in Urological Malignancies. *Anticancer Research*. 2015 May; 35(5):2513-9.

[7] Gross G, et al. Condylomata acuminata und andere HPV-assoziierte Krankheitsbilder des Genitale und der Harnröhre. *Der Hautarzt – Springer*. 2001; 52:405-410.

[8] Gille G, et al. HPV-induzierte Kondylome, Karzinome und Vorläuferläsionen – Eine interdisziplinäre Herausforderung. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2014; 1390: 2405-2410.

[9] Olivero C, et al. HPV-Induced Field Cancerisation: Transformation of Adult Tissue Stem Cell Into Cancer Stem Cell. *Frontiers In Microbiology*. 2018 Mar; 26(9):546.

[10] Singh N, et al. Implication of High Risk Human Papillomavirus HR-HPV Infection in Prostate Cancer in Indian Population – A pioneering case-control analysis. *Scientific Report*. 2015 Jan; 5:7822.

[11] Pascale M, et al. Is Human Papillomavirus Associated with Prostate Cancer Survival? *Disease Markers*. 2013; 35:607-613.

[12] Jin J. HPV Infection and Cancer. *JAMA*. 2018 Mar; 319(10):1058.

[13] Salehipoor M, et al. Role of Viruses in Renal Cell Carcinoma. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2012; 23:53-57.

[14] Kamel D, et al. Proliferating Cell Nuclear Antigen but not p53 or Human Papillomavirus DNA Correlates with Advanced Clinical Stage in Renal Cell Carcinoma. *Histopathology*. 1994; 25:339-347.

[15] Strickler HD, et al. A Survey of Human Papillomavirus 16 Antibodies in Patients with Epithelial Cancers. *European Journal of Cancer Prevention*. 1998; 7:305-313.

[16] Kondoh G, et al. Very High Incidence of Germ Cell Tumorigenesis (Seminomagenesis) in Human Papillomavirus Type 16 Transgenic Mice. *Journal of Virology*. 1991 Jun; 65:3335-3339.

[17] Rajpert-De Meyts E, et al. Human Papillomavirus and Epstein-Barr Virus in The Etiology of Testicular Germ Cell Tumours. *APMIS*. 1994; 102:38-42.

[18] Shigehara K, et al. Human Papillomavirus Infection and Pathogenesis in Urothelial Cells: A Mini- Review. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2014 Dec; 20(12):741-7.

Korrespondenzadresse:

Dr. Barbara Müller
Univ. Klinik für Urologie
Med. Universität Innsbruck
Anichstraße 35
6020 Innsbruck
b.mueller@tirol-kliniken.at

Versteckte Gefahr HPV – Sichtweise der Kinderurologie

M. Harms, J. König, J. Oswald, Linz

Papillomaviren sind unbehüllte Doppelstrang-DNA-Viren, die von einem Kapsid umgeben sind. Das Genom kodiert für drei Onkogene, zwei regulatorische Proteine und zwei strukturelle Proteine [1,2]. Die DNA der Papillomaviren ist stabil, Mutationen kommen etwa so selten vor wie beim Menschen [1].

Die Viren sind in fast allen Säugetieren zu finden. Im humanen Organismus sind über 100 verschiedene Typen bekannt, wobei von einer noch deutlich größeren Anzahl ausgegangen wird [1,3]. Die meisten sind weltweit verbreitet und ubiquitär vorhanden [1]. Da die Viren auch in Hautabstrichen und Haarproben gesunder Individuen nachgewiesen werden können, werden viele der HP-Viren als Kommensale und nicht als Pathogene angesehen [2].

Häufig liegt nur eine latente Infektion ohne klinisches Korrelat vor [3]. Viele Faktoren des Wirtes beeinflussen eine Infektion und die klinische Ausprägung wie das Geschlecht, das Mikrobiom, Genetik, Epigenetik, Alter, Ernährung, Immunsystem, Infektionskrankheiten und Autoimmunerkrankungen [4]. Wenn Symptome auftreten, werden diese an



Dr. Mirjam Harms



Dr. Justus König

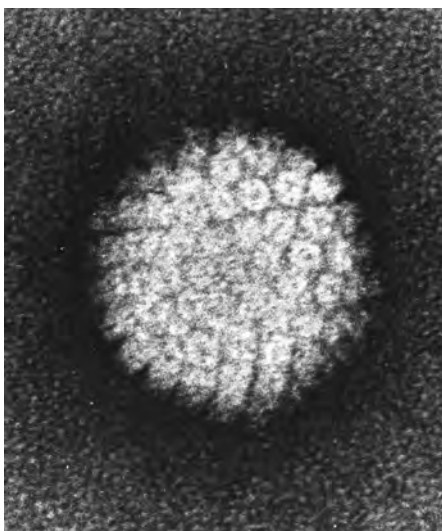
Prädilektionsstellen der Haut oder Schleimhaut induziert [1]. Typischerweise sind dies benigne Tumoren wie Warzen, Papillome oder Condylomata accuminata. Einige der hervorgerufenen Hautveränderungen haben zudem das Risiko einer malignen Progression [1]. Als Beispiele sind der Morbus Bowen oder die cervicale intraepitheliale Neoplasie zu nennen [1,2].

Etwa 40 HPV-Typen treten klinisch vor allem in der anogenitalen Region auf und gehören damit zu den am häufigsten sexuell übertragenen Pathogenen der westlichen Welt [3,5]. Sie werden wiederum in Low-risk- (6,11 u.a.) und High-risk-Typen (16, 18, 31, 33, 45 u.a.)

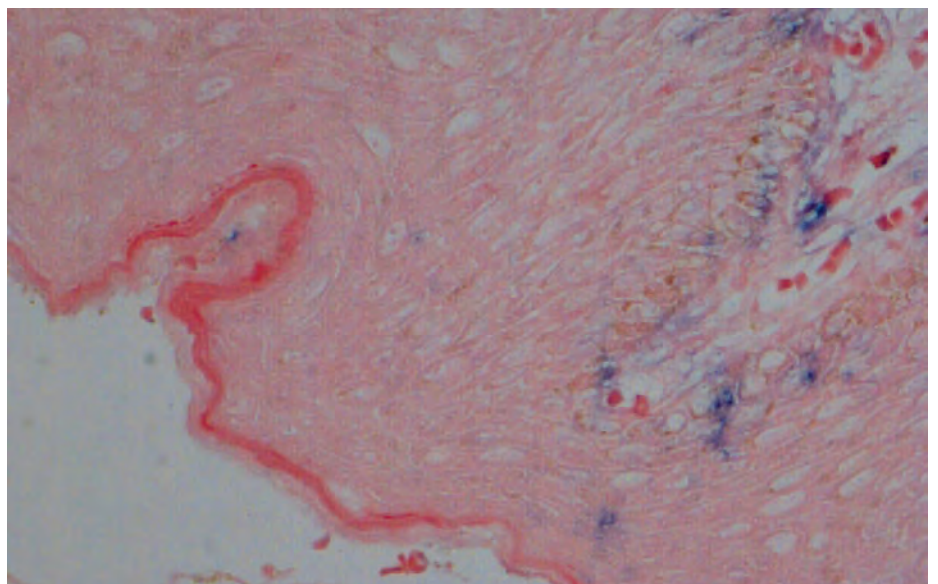
unterteilt. Low-risk Viren sind dabei mit Warzen und milder Dysplasie assoziiert. High-risk-Typen können dagegen mit High-grade-Dysplasie und einer Karzinomentwicklung einhergehen [5]. Etwa 3% aller Krebsfälle in der westlichen Welt können den HPV zugeordnet werden [3]. Dazu zählt unter anderem das Cervix- und das Penis-Karzinom sowie anale und oropharyngeale Karzinome [2].

Transmission

Die Prävalenz der HPV in der anogenitalen Region unterscheidet sich je nach Studie stark. Grundsätzlich können die Viren sowohl in der Urethra, der Glans, der Vorhaut, dem Penisschaft und am



Elektronenmikroskopische Aufnahme eines HP-Virus (Quelle: Laboratory of Tumor Virus Biology)



In situ Hybridisierung mit Nachweis von HPV im inneren Präputialblatt. Quelle: J. Oswald

Enuresis nocturna

individuell dosieren



auch als
0,1 mg
Tabletten



trockene Nacht – toller Tag



0,2 mg Tabletten
Kassenfrei in der hellgelben Box!

Nocutil 0,1 mg Tabletten: no box.

Fachkurzinformation siehe Seite 35

Hauptthema: Immunologie in der Urologie

Skrotum mit einer Prävalenz bei Männern von ca. 5-50% nachgewiesen werden [5]. Die HPV-Infektion wurde typischerweise durch eine sexuelle Übertragung erklärt. Jedoch können die Viren bereits nachgewiesen werden, bevor es zu sexuellen Kontakten gekommen ist. Dies deutet auf eine zusätzliche horizontale Transmission über Körperkontakt oder Gegenstände sowie vertikale Transmission von Mutter auf Kind während der Geburt hin. Eine große prospektive Studie von Castellsagué untersuchte 143 HPV-positive Mütter sowie ihre Kinder während durchschnittlich 14 Monaten auf ihren HPV-Status. Hier konnte ein relativ geringes Risiko einer vertikalen Transmission nachgewiesen werden (9% für jeglichen Typ und 2% spezifischer Transmission) [6]. Jedoch konnte bei 17% der Kinder einer präpartal HPV-negativen Mutter im Verlauf ein HPV-Nachweis erfolgen. Dagegen waren 20% der Kinder präpartal HPV-positiver Mütter ebenfalls positiv. Der postpartale HPV-Status der Mutter war für die Kinder größter Risikofaktor, ebenfalls HPV-positiv zu sein. Eine weitere Studie zeigte eine Transmission von High-risk-HPV-positiven Müttern auf das Kind von 50% nach Spontangeburt und 27% nach Sectio caesarea [6]. Jedoch ist zu erwähnen, dass die postpartale Infektion häufig transient war. Der Großteil (>80%) aller postpartal positiv getesteten Kinder war im Verlauf wieder negativ [6,7]. In der Vorhaut zirkumzidierter Neugeborener konnte in etwa 4% HPV nachgewiesen werden [8]. Wenn allerdings die Vorhaut älterer zirkumzidierter Kinder untersucht wird, steigt die Prävalenz von High-risk-Typen je nach Studie auf 9-83% [9,10,11]. Diese Daten stützen die Theorie, dass eine direkte horizontale Transmission eine große Rolle spielt. Diese erfolgt z.B. über direkten Körperkontakt, infizierte Handtücher oder andere Objekte [11].

Prävention

Aufgrund der hohen HPV-Prävalenz nach Aufnahme der sexuellen Aktivität sowie des großen gesundheitlichen und gesundheitsökonomischen Stellenwertes und des Mangels an therapeutischen Optionen hat die Prävention einen immer größeren Stellenwert.

Impfung

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt eine Impfung von Mädchen und Jungen im Alter zwischen neun und 14 Jahren in zwei Dosen in einem

Abstand von sechs Monaten [12]. Dabei kann die Impfung im Rahmen der Immunisierung gegen Tetanus und Diphtherie erfolgen.

Bereits in 71 Ländern weltweit wurde dies für Mädchen ins nationale Impfprogramm aufgenommen. In 11 Ländern ist dies auch für Jungen der Fall [12], darunter Österreich, Deutschland und die Schweiz.

Es existieren aktuell drei unterschiedliche Impfstoffvarianten, darunter ein Zweifach-Impfstoff gegen die High-risk-HPV 16 und 18, ein Vierfach-Impfstoff gegen HPV-6, -11, -16 und -18 und ein Neunfach-Impfstoff gegen HPV-6, -11, -16, -18, -31, -33, -45, -52 und -58. Alle drei Varianten bieten einen soliden Schutz und die Empfehlung zu einem davon sollte je nach regionaler Datenlage und Notwendigkeit erfolgen.

Das Prinzip der Immunisierung beruht bei der HPV-Impfung auf der Bildung polyklonaler Neutralisierungsantikörper, die gegen das HPV-Strukturprotein L1 gerichtet sind [13]. Der Impfstoff enthält weder vitales Material, noch Virus-DNA, sondern funktioniert durch Bildung sogenannter Virus-like-particles, leerer Hüllen aus synthetisch hergestelltem L1-Strukturprotein.

Die Immunreaktion auf den Impfstoff ist um ein Vielfaches höher und effektiver als auf eine natürliche Infektion [14]. Je nach Impfstoffvariante kann von einer Wirkdauer zwischen 8,4-9,4 (bivalent) und mind. zehn Jahren (quadrivalent) ausgegangen werden [15, 16]. Das Nebenwirkungsprofil gilt als unbedenklich [17]. Ab einer Durchimpfungsrate von 80% der Mädchen wird eine Herdenimmunität möglich und eine Risikoreduktion für eine HPV-Infektion noch nicht infizierter Jungen würde bestehen [12].

Zirkumzision

In der Vorhaut können zu einem hohen Prozentsatz HPV nachgewiesen werden, auch bei noch nicht sexuell aktiven Jungen [18,19]. Große Studien konnten zeigen, dass die Prävalenz der HPV bei zirkumzidierten Männern niedriger ist [20] [21]. Auch die Phimose stellt einen Risikofaktor für den HPV-Befall dar [22]. Eine prospektiv randomisierte Studie von Tobian et al. zeigte 2009, dass es nach Zirkumzision zu einem Rückgang der HPV-Prävalenz um 35% nach 24 Monaten kommt. Dabei sind sowohl die Low-risk-, als auch die High-risk-Viren einbezogen [23].

Beim nicht zirkumzidierten Penis wird das innere Vorhautblatt vaginalen Flüssigkeiten ausgesetzt und es kann zu Mikroverletzungen, vor allem im Frenulumbereich, kommen. Diese würden eine Infektion begünstigen. Zudem bildet das feuchte Klima unter der Vorhaut einen Nährboden für das Überleben der Viren. Nach Zirkumzision kommt es zu einer stärkeren Keratinisierung, was das Eindringen der Viren in das Epithel erschwert und das Risiko einer Infektion reduzieren könnte [23]. Durch die Zirkumzision scheint es daher einen Vorteil zur Prävention der HPV-Infektion zu geben.

Schlussfolgerung

Humane Papillomaviren sind mit einer hohen Prävalenz bei Erwachsenen vorhanden. Auch bei noch nicht sexuell aktiven Jungen können in einer hohen Prozentzahl High-risk-Viren bzw. deren DNA nachgewiesen werden, was auf eine vertikale Transmission während der Geburt und horizontale Transmission über Körperkontakt und Gegenstände hinweist. Als Prävention setzt sich die Impfung nicht mehr nur bei Mädchen, sondern auch bei Buben vor Beginn der Aufnahme der sexuellen Aktivität durch. Sie sollte durch nationale Impfprogramme gefördert werden. Ziel ist eine Durchimpfungsrate von >80%, um eine Herdenimmunität zu erreichen. Die Zirkumzision hat ebenfalls einen protektiven Effekt auf die HPV-Infektion, ob dies jedoch als alleiniger Grund eine Operation im Kindesalter rechtfertigt, bleibt zu diskutieren.

Literaturverzeichnis

- [1] E. M. d. Villiers, „Classification of papillomaviruses,“ *Virology*, pp. 17-27, June 2004.
- [2] J. Doorbar, „Human papillomavirus molecular biology and disease association,“ *Reviews in medical virology*, pp. 2-23, 2016.
- [3] E. Ventimiglia, „Human Papillomavirus Infection and Vaccination in Males,“ *European Urology Focus*, pp. 335-362, 2 2016.
- [4] S. Sung-Hwa und N. Jae-Hwan, „Influence of the Host Factors on Human Papillomavirus Infection and Vaccine Efficacy,“ *Journal of Bacteriology and Virology*, pp. 179-188, September 2015.
- [5] E. F. Dunne, „Prevalence of HPV Infection among Men: A Systematic Review of the Literature,“ *Journal of infectious diseases*, pp. 1044-1057, 2006.
- [6] X. Castellsagué, „Human Papillomavirus (HPV) infection in pregnant mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain,“ *BMC Infectious Diseases*, May 2009.
- [7] P. Tenti, „Perinatal transmission of human papillomavirus from gravidas with latent infections,“ *Obstetrics and Gynecology*, pp. 475-479, April 1999.
- [8] A. Roman, „Human papillomavirus DNA associa-

ted with foreskins of normal newborns," Journal of Infectious disease, pp. 855-861, May 1986.

[9] A. Verit, „Human Papillomavirus Subtypes Harbored in the Prepuce of Prepubertal Boys," Pediatric Urology, pp. 423-426, August 2012.

[10] M. Balci, „High-risk Oncogenic Human PapillomaVirus Infection of the Foreskin and Microbiology of Smegma in Prepubertal Boys," Pediatric Urology, pp. 368-372, August 2015.

[11] M. d. Martino, „High-risk Human Papilloma Virus Infection of the Foreskin in Asymptomatic Boys," Urology, pp. 869-872, April 2013.

[12] WHO, „Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017 - Recommendations.," Vaccination, pp. 5753-5755, May 2017.

[13] I. A. f. R. o. Cancer, „IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: human papillomaviruses," 2007. [Online]. Available: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol90/mono90.pdf>.

[14] WHO, „WHO guidelines: use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia.," WHO, Geneva, 2011.

[15] P. Naud, „Sustained efficacy, immunogenicity,

and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine," Hum Vaccin Immunother, pp. 2147-2162, August 2014.

[16] R. Das, „Effectiveness, immunogenicity, and safety of Gardasil TM in pre-adolescents and adolescents - 10 years of follow-up," Journal of Adolescent Health, p. 10, 2016.

[17] WHO, „Global Advisory Committee on Vaccine Safety Statement on the continued safety of HPV vaccination," March 2014. [Online]. Available: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topic/s/hpv/GACVS_Statement_HPV_12_Mar_2014.pdf.

[18] G. Klinglmaier und R. Pichler, „Prevalence of the human papillomavirus (HPV) expression of the inner prepuce in asymptomatic boys and men," World Journal of Urology, pp. 1389-94, December 2013.

[19] C. Miralles-Gurri, „HPV prevalence and type distribution in penile carcinoma," Journal of Clinical Pathology, pp. 870-878, October 2009.

[20] N. Larke, „Male Circumcision and Human Papillomavirus Infection in Men," Journal of Infectious Disease, pp. 1375-1390, November 2011.

[21] B. J. Morris, „The Strong Protective Effect of Circumcision against Cancer of the Penis," Advan-

ces in Urology, May 2011.

[22] L. Alfonso, „High Risk Human Papillomavirus Infection of the Foreskin in Asymptomatic Men and Patients with Phimosis," Journal of Urology, pp. 1784-1789, June 2016.

[23] A. A. Tobian, „Male Circumcision for the Prevention of HSV-2 and HPV Infections and Syphilis," New England Journal of Medicine, pp. 1298-1309, March 2009.

Korrespondenzadresse:

Dr. Mirjam Harms
Dr. Justus König

Abteilung für Kinderurologie
Ordensklinikum Linz
KH Barmherzige Schwestern
Seilerstätte 4
4010 Linz

mirjam.harms@ordensklinikum.at
justus.koenig@ordensklinikum.at

Fachkurzinformation zu Seite 33

Nocutil® 0,1 mg - Tabletten, Nocutil® 0,2 mg - Tabletten. Zusammensetzung: Nocutil 0,1 mg Tabletten: 1 Tablette enthält 0,1 mg Desmopressinacetat entsprechend 0,089 mg Desmopressin. Nocutil 0,2 mg Tabletten: 1 Tablette enthält 0,2 mg Desmopressinacetat entsprechend 0,178 mg Desmopressin. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Nocutil 0,1 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 60 mg Lactose-Monohydrat. Nocutil 0,2 mg Tabletten: Jede Tablette enthält 120 mg Lactose-Monohydrat. **Sonstige Bestandteile:** Lactose-Monohydrat, Kartoffelstärke, Povidon (K25), Magnesiumstearat, hochdisperses Siliciumdioxid. **Anwendungsgebiete:** • Zur Behandlung der primären Enuresis nocturna bei Kindern ab 5 Jahren nach Ausschluss organischer Ursachen und wenn andere, nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen erfolglos waren. • Zur Behandlung des Vasopressin-sensitiven zentralen Diabetes insipidus. • Zur Behandlung der Nykturie verbunden mit nächtlicher Polyurie bei Erwachsenen (bei einer Urinproduktion in der Nacht, welche die Blasenkapazität überschreitet). Nocutil wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 5 Jahren. **Gegenanzeigen:** • Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1. genannten sonstigen Bestandteile, • Neurologische Erkrankungen und Demenz, • Primäre und psychogene Polydipsie oder Polydipsie bei Alkoholikern, • Herzinsuffizienz und andere Erkrankungen, die eine Behandlung mit Diuretika erfordern, • Hyponatriämie oder eine Prädisposition zu Hyponatriämie, • Mäßig starke bis schwere Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min), • Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH). Desmopressin - Tabletten sind nicht zur Behandlung von Säuglingen und Kleinkindern (unter einem Alter von 5 Jahren) bestimmt. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Pharmakotherapeutische Gruppe: Vasopressin und Analoga. ATC Code: H01BA02. **Packungsgrößen:** Nocutil 0,1 mg – Tabletten: 30 Tabletten, Nocutil 0,2 mg – Tabletten: 15, 60 Tabletten. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Kassenstatus:** Nocutil 0,1 mg – Tabletten: NO-BOX, Nocutil 0,2 mg – Tabletten: Kassenfrei, Yellow Box, RE2. **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn. **Stand der Information:** April 2014. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Fachkurzinformation zu Seite 56

Bezeichnung des Arzneimittels: ZYTIGA 500 mg Filmtabletten. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 500 mg Abirateronacetat. **Sonstige Bestandteile:** Jede Filmtablette enthält 253,2 mg Lactose und 13,5 mg Natrium. Im Tablettkern Mikrokristalline Cellulose (Siliciumdioxid-beschichtet), Croscarmellose-Natrium, Hypromellose 2910 (15 mPa.S), Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumdodecylsulfat. Im Filmüberzug Eisen(II,III)-oxid (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Macrogol 3350, Poly(vinylalkohol), Talkum, Titandioxid. **Anwendungsgebiete:** ZYTIGA ist indiziert mit Prednison oder Prednisonol: Zur Behandlung des neu diagnostizierten Hochrisiko-metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms (mHSPC) bei erwachsenen Männern in Kombination mit Androgenentzugstherapie (*androgen deprivation therapy*, ADT). 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. 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 genannten sonstigen Bestandteile. Frauen, die schwanger sind oder schwanger sein könnten. Schwere Leberfunktionsstörung [Child-Pugh Klasse C]. **Inhaber der Zulassung:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien. Vertrieb für Österreich: Janssen-Cilag Pharma GmbH, Vorgartenstraße 206 B, 1020 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **ATC-Code:** L02BX03. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **PHAT/MDMK/1117/0004**

Immunologie von Harnwegsinfektionen

M. Nairz, G. Weiss, Innsbruck

Zusammenfassung

Nieren und ableitende Harnwege sind aufgrund ihrer Öffnung zur äußeren Körperoberfläche hin und wegen ihrer anatomischen Nähe zum Darmausgang ständig gegenüber Bakterien und Pilzen exponiert und so einem erhöhten Risiko für Infektionen ausgesetzt. Eine dichte epitheliale Barriere, mucosale Antikörper, antimikrobielle Peptide und lokale Immunzellen mit der Fähigkeit zur Pathogenerkennung und -elimination zielen darauf ab, das Eindringen von Mikroorganismen und damit urogenitale Infektionen zu verhindern. Eine wichtige Rolle dürfte auch dem lokalen Mikrobiom zukommen, das einerseits mit Pathogenen und andererseits mit Immunzellen interagiert, und zunehmend beforscht wird. Diese Arbeit versucht, einen kurzen Überblick über die Immunologie der ableitenden Harnwege bei Harnwegsinfektionen zu geben.

Einleitung

Eine Hauptaufgabe der Nieren und der ableitenden Harnwege ist die Ausscheidung von wasserlöslichen Endprodukten des Stoffwechsels und von Toxinen inklusive jener aus dem Abbau von Medikamenten. Diese wasserlöslichen Moleküle werden im Urin konzentriert und in der Harnblase bis zur Miktion gleichsam zwischengelagert. Obwohl viele dieser Substanzen in hohen Konzentrationen toxisch sind, enthält der Harn auch potenzielle Nährstoffe, die Bakterien, Pilze und andere Mikroorganismen für ihr Wachstum nutzen können. Daher bedarf es einer Vielzahl von Immunmechanismen, um Infektionen zu verhindern. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass die Immunantwort an den verschiedenen äußeren und inneren Körperoberflächen, die es vor eindringenden Mikroorganismen, Partikeln und Toxinen zu schützen gilt, auch ähnlich funktioniert. Die Immunantwort der ableitenden Harnwege dürfte, auch aus evolutionärer Sicht, dadurch geprägt sein, dass einerseits das Mikrobiom quantitativ nicht sehr stark ausgeprägt ist und dass andererseits unter den infektiösen Erregern aus dem Gastrointestinaltrakt stammende uropathogene *Escherichia coli* (UPEC) als Auslöser



Dr. Manfred Nairz, PhD



Univ. Prof. Dr. Günter Weiss

von Harnwegsinfekten vorherrschen. Das Eindringen von UPEC beeinträchtigt die Barrierefunktion des Urothels, sodass Kalium, Harnstoff und andere Substanzen in tiefer gelegene Gewebeschichten gelangen können, wo sie zum Beschwerdebild beitragen [1]. An der Erregerabwehr im Urogenitaltrakt sind zahlreiche ortsständige und zirkulierende bzw. einwandernde Zelltypen beteiligt, deren Zusammenspiel im Folgenden dargestellt werden soll [2].

Epithel

Die Epithelzellen, die die ableitenden Harnwege auskleiden, bilden zunächst eine mechanische und osmotische Barriere. Diese wird unter anderem von Mucus, von dachziegelartigen Uroplakinen an der apikalen Zellmembran der oberflächlichen Zellschicht sowie den Tight junctions, die die Zellen fest zusammenhalten, aufrechterhalten [3]. Die Übergangsepithelzellen sind aber auch mit verschiedenen Mechanismen der direkten Pathogenerkennung ausgestattet, um ihrer Wächterfunktion gerecht zu werden. Toll-like Rezeptoren (TLR)-2, -4, -5 und -11 (extrazellulär) und NOD-like Rezeptoren (NLR) wie NLRP3 (intrazellulär) ermöglichen die umgehende Erkennung von pathogen-assoziierten molekularen Mustern/Patterns (PAMP) wie Peptidoglykanen, Lipoproteinen, LPS (Lipopolysaccharid) oder Flagellin und

lösen nach Stimulation durch den Pathogenkontakt Signalkaskaden aus, die unter anderem den Transkriptionsfaktor NF- κ B (für Nuclear factor kappa-B) aktivieren [4-6]. In der Folge produzieren die Blasenepithelzellen (BEC) große Mengen an pro-inflammatorischen Zytokinen wie Interleukin (IL)-1 und IL-6, andere Entzündungsmediatoren wie PAF (für Platelet-activating factor) sowie zahlreiche antibakterielle Faktoren. Zu diesen gehören Cathelicidin (LL-37), β -Defensin 1 und PTX3 (für Pentraxin-related protein 3). PTX3 ist ein löslicher Rezeptor für PAMP verschiedener Viren, Bakterien und Pilze, der zahlreiche immunmodulatorische Funktionen bis hin zu reparativen Aufgaben erfüllt [7]. Es stimuliert die Funktion von neutrophilen Granulozyten und genetische Polymorphismen in PTX3 erhöhen das Risiko für akute Zystitis und Pyelonephritis [8]. Uromodulin wird offenbar ausschließlich von Epithelzellen des aufsteigenden Schenkels der Henle Schleife produziert [9]. Auch Uromodulin ist multifunktional, unter anderem hemmt es die Kolonisation der Harnblase mit *E. coli* [10]. Weiters aktiviert es das Knochenmark und bewerkstelligt die Anlockung von neutrophilen Granulozyten zur Erregerelimination [11]. Außerdem sezernieren Epithelzellen zahlreiche Chemokine wie CCL2, CCL5, CXCL1, IL-8 und SDF-1 (für Stromal cell-derived factor 1) und rekrutieren damit spezialisierte Immunzellen an den Infektfokus [12].

Die GAG-Schicht der Blase effektiv wiederherstellen



Medizinprodukt

mit Hyaluronsäure und Chondroitinsulfat

Klinische Evidenz bestätigt die hohen Erfolgsquoten^{1,2}

Anwendungsgebiete

- Interstitielle Cystitis (IC/PBS)
- Strahlencystitis
- Chronisch rezidivierende Harnwegsinfekte

Stand der Info: November 2017. Vertrieb in Österreich: Sanova Pharma GesmbH, Haidestraße 4, 1110 Wien, Österreich, www.sanova.at Medizinprodukt

1: ialuril Prefill Summary of Product Characteristics

2: Cervigni M et al., Int Urogynecol J 2012; 23(9):1187-92

Zur Ergänzung!

Jetzt NEU!



Nahrungsergänzungsmittel

mit Hyaluronsäure und Chondroitinsulfat + Kurkuma + Quercetin

4 aktive Inhaltsstoffe – nur 1 Kapsel täglich

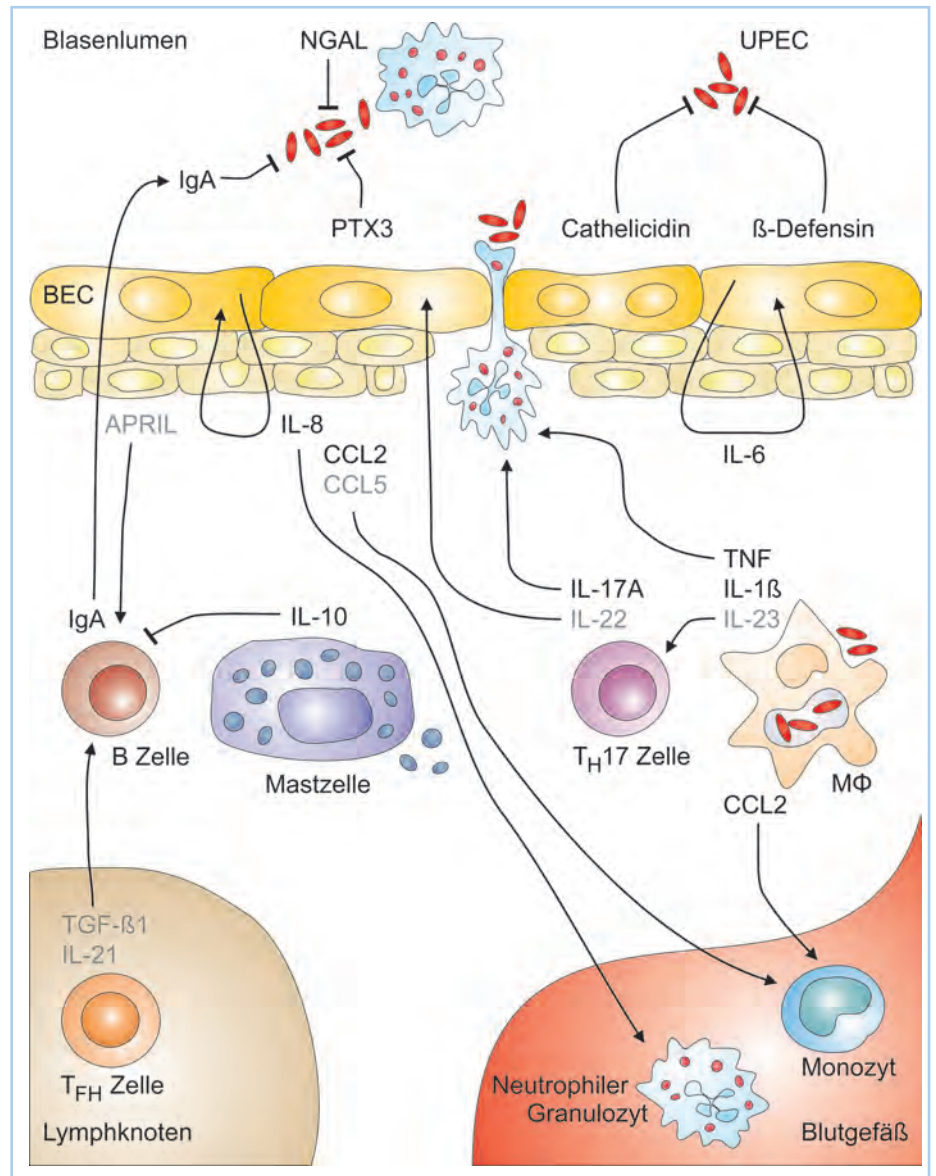
Hyaluronsäure und Chondroitinsulfat sind zwei wichtige Bausteine der GAG-Schicht der Blase. Quercetin ist ein Naturstoff aus der Gruppe der Flavonoide, Kurkuma wird aus dem Wurzelstock des Kurkuma Longa gewonnen.

Die einzigartige Kombination dieser Inhaltsstoffe in ialuril® Soft Gels ist wissenschaftlich erforscht.

Hauptthema: Immunologie in der Urologie

Abb. 1: Ausgewählte Elemente der Immunantwort bei Harnwegsinfektionen.

Blasenepithelzellen (BEC) bilden eine Barriere gegen das Eindringen von Mikroorganismen und Toxinen. Sie sezernieren weiters antimikrobielle Peptide und Pentraxin-3 (PTX3) in das Blasenlumen, in dem sich auch Antikörper vor allem des Typs IgA finden. Die Bildung von IgA wird in den regionalen Lymphknoten durch Klassenwechsel vorbereitet, dafür sind vermutlich Transforming growth factor (TGF)- β 1 und Interleukin (IL)-21 aus folliculären T-Helferzellen (T_{FH}) von zentraler Bedeutung. Mastzellen hingegen hemmen die IgA-Bildung mittels IL-10. Nach dem Eindringen von uropathogenen *E. coli* (UPEC) werden durch Chemokine wie IL-8, CCL2 und CCL5 zunächst neutrophile Granulozyten und später Ly-6C⁺ Monozyten aus dem Blut rekrutiert. Neutrophile Granulozyten produzieren Sauerstoffradikale und Neutrophilen gelatinase-assoziiertes Lipocalin (NGAL) aus Makrophagen (M Φ), und IL-17A aus $\gamma\delta$ T-Zellen und T-Helferzellen Typ 17 (T_H17) sowie andere Zytokine gefördert. Mediatoren in schwarz: erwiesene Funktion bei Harnwegsinfektion. Mediatoren in grau: vermutete Funktion bei Harnwegsinfektion.



Neutrophile Granulozyten

Neutrophile Granulozyten gelangen, wie überall im Körper, als erste Immunzellen an einen aktiven Infektfokus im Urogenitaltrakt [13]. Sie sind in der Lage, das Urothel durch Transmigration, für die TNF (Tumornekrosefaktor) als Signal notwendig ist, zu durchqueren und so in das Lumen der ableitenden Harnwege zu gelangen. Neutrophile Granulozyten eliminieren Bakterien durch Phagozytose, Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen und Ausschüttung proteolytischer Enzyme. Außerdem bilden sie sogenannte NET (für Neutrophil extracellular traps), um Bakterien zu arretieren und abzutöten [14]. Dieselben Mechanismen führen jedoch auch zu lokaler Gewebeschädigung und können somit bei unvollständiger Heilung rezidivierender Harnwegsinfekten den Weg ebnen.

α -interkalierte Zellen

α -interkalierte Zellen der Sammelrohre sind nicht nur essenziell für die Kontrolle des Säure-Basen-Haushaltes sondern sie produzieren auch antimikrobielle Peptide wie Ribonuclease-7 und NGAL (für Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, auch Lipocalin-2/Lcn2 genannt). NGAL gelangt in den Harn und entfaltet dort seine bakteriostatische Aktivität als

Siderophor-Antagonist (und damit indirekter Eisenbinder), wie in der Folge weiter ausgeführt werden wird [15]. Dementsprechend ist eine Verminderung von NGAL im Harn mit rezidivierenden Harnwegsinfekten assoziiert [16].

Mastzellen

Mastzellen zeichnen sich dadurch aus, dass sie Entzündungsmediatoren wie Histamin, Zytokine und Chemokine in großen Mengen in ihren Granula gespeichert haben, um sie im Bedarfsfall freizusetzen. Mastzellen kommen zahlreich in der Wand der Harnblase vor und scheinen im Verlauf einer bakteriellen Zystitis eine wichtige, für den Wirtsorganismus aber ungünstige Rolle zu spielen [17]. Sie produzieren nämlich in der Harnblase, nicht aber in den Nieren, große Mengen des anti-inflammatorischen Zytokins IL-10 und hemmen damit

B-Zellen in der Bildung neutralisierender Antikörper [2]. Des Weiteren führt IL-10 zu einer Hemmung der antimikrobiellen Aktivität von dendritischen Zellen (DC) und Makrophagen.

Monozyten und Makrophagen

Ly-6C⁺ CCR2⁺ Monozyten werden im Verlauf von Infektionen mittels Chemokinen wie CCL2 aus dem Blut rekrutiert und gelangen ebenfalls durch Adhäsion und Migration an den Ort des Geschehens [18]. In weiterer Folge wird ausreichend Nachschub im Knochenmark produziert, die Mechanismen werden unter dem Schlagwort der Notfall-Myeloopoese zusammengefasst [19]. Am Infektfokus unterstützen sie neutrophile Granulozyten und differenzieren teils zu Gewebemakrophagen, um sich an Phagozytose, Antigenpräsentation und im spä-

teren Verlauf an Heilungsprozessen zu beteiligen [20].

Makrophagen kommen in großer Zahl und verschiedenen Varianten in den Nieren und der Wand der ableitenden Harnwege vor und bilden ein sehr breites Spektrum an Entzündungsmediatoren. In der Frühphase der Immunantwort überwiegen die pro-inflammatorischen Zytokine wie MIF (für Macrophage migration inhibitory factor), TNF, IL-1 β , IL-6, IL-12p70 und IL-23. Letzteres fördert die Differenzierung von unreifen T-Helferzellen (TH) zu TH-17 Zellen [21]. Für die Bildung von IL-1 β sind Inflammasomen, insbesondere NLRP3, wichtig [22]. Interessanterweise können bestimmte UPEC-Stämme die NLRP3-Aktivierung hemmen und so besser in der Harnblase überleben [23]. In der Spätphase der Abwehrreaktion kommt dann anti-inflammatorischen Mediatoren wie TGF- β (für Transforming growth factor-beta) und IL-10 sowie entsprechenden Reparaturmechanismen eine zunehmende Bedeutung zu. Unerwarteterweise wurde im Tiermodell gezeigt, dass die Depletion von Gewebsmakrophagen in der Blasenwand den Verlauf einer Harnwegsinfektion günstig beeinflusst. Nach Depletion der Makrophagen überwog die Aufnahme von Bakterien durch DC und ermöglichte diesen eine effizientere Antigenpräsentation [24]. Dies führte vermutlich zu verstärkter Antikörperbildung durch B-Zellen.

B-Lymphozyten

B-Zellen sind wesentlich an der Erregerabwehr im Urogenitaltrakt beteiligt. Mucosale Antikörper bilden jenen Anteil der erworbenen Immunantwort, der als Erstes angeborene Abwehrmechanismen unterstützt. Naturgemäß stehen IgA im Vordergrund, aber auch IgM und IgG spielen eine wichtige Rolle [25-27]. Dementsprechend geht selektiver IgA-Mangel, ein häufiger, meist milde ausgeprägter angeborener Immundefekt, mit erhöhtem Risiko für Harnwegsinfekte einher [28]. Die IgA-Produktion wird zunächst durch gezielten Antikörperklassenwechsel gefördert, über dessen Regulation in den ableitenden Harnwegen wenig bekannt ist. Möglicherweise sind ähnliche Mechanismen beteiligt wie in der Darmschleimhaut, in der APRIL (A proliferation-inducing ligand), welches von Epithelzellen und DC gebildet wird, den Klassenwechsel hin zu IgA auslöst. Ähnliches vermögen auch die regionalen Lymphknoten mittels TGF- β 1 und IL-21 aus folliculären T-Helferzellen (TFH)

sowie die Milz mittels APRIL, BAFF (B-cell activation factor) und IL-21 aus neutrophilen Granulozyten [29,30]. IgM-Antikörpern kommt vermutlich bei aufsteigenden Harnwegsinfektionen und Urosepsis die größte Bedeutung zu. Außerdem sind Antikörper entscheidend für den protektiven Effekt von Impfstoffen gegen uropathogene Bakterien, die in zunehmendem Maße an Bedeutung gewinnen und in späterer Folge kurz beleuchtet werden [31].

T-Lymphozyten

T-Zellen beteiligen sich an der Bildung zahlreicher Zytokine im Verlauf von Harnwegsinfekten. Dazu gehören unter anderem IL-4, IL-9, IL-17A, IL-22 und GM-CSF [32]. Die spezifische Rolle dieser Zytokine bei Infektionen des Urogenitaltraktes ist teils noch unklar. Jedoch kann davon ausgegangen werden, dass jenen Faktoren, die mit einer TH17-Antwort einhergehen, wie IL-17A, IL-17F und IL-22, auch im Verlauf von Harnwegsinfekten eine wichtige Funktion zukommt, weil sie für die Abwehr von extrazellulären Erregern bedeutsam sind [33]. IL-17A wird auch von mucosalen $\gamma\delta$ T-Zellen gebildet, es fördert den Influx von neutrophilen Granulozyten und bewerkstelligt damit die Abwehr von UPEC, während IL-22 Epithelzellen zur Bildung antimikrobieller Peptide anregt [34,35]. Für IL-17A wurde weiters eine Rolle in der Pathogenese der interstitiellen Zystitis (IC) postuliert [36].

Nährstoffbezogene Immunität

Der Begriff der nährstoffbezogenen Immunität (im Englischen ‚nutritional immunity‘) bezeichnet Mechanismen, mittels derer der Wirtsorganismus potenziellen Erregern essentielle Nährstoffe entzieht, um sie an der Vermehrung zu hindern [37]. Diese Mechanismen sind für zweiwertige Spurenelemente wie Eisen und Zink wohl am besten charakterisiert. Bei UPEC-Infektion erhöhen auch Makrophagen die Expression von NGAL und aktivieren Eisenaufnahme sowie -speichermechanismen, um so extrazellulären Bakterien Eisen effektiv entziehen zu können [38]. NGAL ist ein antimikrobielles Peptid, das ursprünglich in den Granula von neutrophilen Granulozyten gefunden wurde, und auch deren Funktion und Migration fördert [39-41]. Seine wohl wichtigste Aufgabe besteht jedoch darin, sogenannte Siderophore, niedermolekulare von Bakterien gebil-

te Eisenakzeptoren zu binden und damit zu neutralisieren [42,43]. Dadurch wird ein wichtiger Mechanismus der Aufnahme des essentiellen Wachstumsfaktors Eisen in Bakterien unterbunden, ihre Proliferation gehemmt und ihre Virulenz vermindert. In den Nieren und ableitenden Harnwegen wird NGAL von verschiedenen Zelltypen produziert. Seine Konzentration im Harn steigt bei Harnwegsinfekten an, sodass die Vermehrung von eisenabhängigen, siderophorproduzierenden Bakterien wie UPEC gehemmt wird [44]. Interessanterweise sind diese Siderophore bzw. deren Rezeptoren an der Bakterienoberfläche auch gute Kandidaten für Impfstoffe gegen Harnwegsinfekte [45,46].

Zink ist ein weiteres zweiwertiges Kation, das Bakterien für die Vermehrung benötigen. Auch hier verfügt das Immunsystem über einen Gegenspieler, Calprotectin. Calprotectin wird vor allem von neutrophilen Granulozyten gebildet und es fungiert direkt als Chelator für Zink und Mangan [47,48].

Im weiteren Sinne ist relevant, dass natürlich auch Immunzellen bestimmte Nährstoffe benötigen, um zu proliferieren und ihre Abwehrfunktionen zu bewerkstelligen. Eisen, beispielsweise, katalysiert die Bildung von Sauerstoffradikalen und ist für die Proliferation von TH-Zellen unabdingbar. Wichtig ist insbesondere auch Vitamin D, das bei Harnwegsinfekten vielfältige immunregulatorische Eigenschaften aufweist. In Anwesenheit von UPEC stimuliert Vitamin D die Produktion des antimikrobiellen Peptids Cathelicidin durch Urothelzellen [49]. Dementsprechend führt ein Mangel an 25-Hydroxy Vitamin D zu unzureichender Cathelicidin-Bildung [50]. Außerdem scheint die Produktion von proinflammatorischen Mediatoren wie MCP-1 (für Monocyte chemoattractant protein-1), IL-1 β , IL-6 und IL-17A bei Vitamin D Mangel gestört zu sein [51]. Allerdings bleibt unklar, ob Vitamin D Supplementation das Risiko für Harnwegsinfekte beeinflussen kann, weil dazu keine randomisierte plazebo-kontrollierte Studie vorliegt.

Rezidivierende Harnwegsinfekte

Rezidivierende Harnwegsinfekte werden nicht nur durch anatomische Besonderheiten sondern auch durch funktionelle und strukturelle Störungen in der Harnblase begünstigt. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass ein Remodelling

Hauptthema: Immunologie in der Urologie

des Urothels auftritt, das mit einer veränderten Expression von hunderten von Genen und gestörter Zellreifung einhergeht [52]. Veränderungen am Urothel können beispielsweise die Adhäsion von UPEC erleichtern [53]. Außerdem ist die Expression der Cyclooxygenase (COX)-2 verändert, und eine pharmakologische Hemmung reduziert das Rezidivrisiko für Harnwegsinfekte.

Impfungen

Impfstoffe gegen Erreger von Harnwegsinfekten zielen in aller Regel auf bakterielle Oberflächenproteine ab. In einer einfach verblindeten, placebo-kontrollierten Phase 1 Studie stimulierte eine tetravalente Vakzine, die 4 UPEC Serotypen abdeckt (ExPEC4V), bei guter Verträglichkeit eine vielversprechende Bildung von neutralisierenden Antikörpern [54]. Die klinische Wirksamkeit von ExPEC4V in der Prävention von Harnwegsinfekten ist daher aktuell Gegenstand weiterer klinischer Studien. Neben intramuskulärer Applikation induziert im Tiermodell auch die weniger aufwendige intranasale Immunisierung eine protektive Antikörperbildung [55]. Weitere potenzielle Targets für Impfstoffe sind interessanterweise nicht nur Siderophorezeptoren an der Bakterienoberfläche sondern auch Siderophoren selber, die in eisenfreier Form sezerniert und nach Eisenbindung rezeptor-mediert wieder aufgenommen werden [56]. Ähnliches gilt für Toxine wie Hämolysin. Die Vielzahl möglicher Targets erweckt viel Hoffnung für die Entwicklung effizienter Impfstoffe gegen Harnwegsinfekte, auch im Falle der Harnkatheter-assoziierten Form. In diesem Setting wurde nämlich im Tiermodell gezeigt, dass *Enterococcus* Spezies mittels eines spezifischen Adhäsins an ihrer Oberflächen an Fibrinogen binden [57]. Eine Blockade dieser Interaktion mittels Antikörper kann die bakterielle Anhaftung hemmen und damit die Etablierung von Katheter-assoziierten Harnwegsinfekten verhindern.

Mikrobiom

Das urogenitale Mikrobiom, ist im Gegensatz zu dem der Haut oder des Magendarmtraktes erst kürzlich in das Rampenlicht des wissenschaftlichen Interesses gerückt. Es dürfte größer und diverser sein, als bisher angenommen wurde, und lässt sich mittels moderner Sequenzierverfahren und Datenanalyse immer besser charakterisieren [58]. Große geschlechtsspezifische Unterschiede

sind anzunehmen, jedoch müssen bei Frauen das vaginale Mikrobiom und das der ableitenden Harnwege, sequenziert aus dem Mittelstrahlharn, getrennt voneinander betrachtet werden [59]. Die vorhandenen Daten sprechen dafür, dass Störungen der Zusammensetzung des vaginalen Mikrobioms das Risiko für Harnwegsinfektionen bzw. bei entsprechender Exposition für sexuell übertragbare Erkrankungen erhöhen [60-62]. Ein interessanter Aspekt sind weiters intrazellulär Bakterienpopulationen, die sich opportunistisch verhalten und Ausgangspunkt für Harnwegsinfektionen sein können [63]. Vermutlich besteht dabei ein komplexes Wechselspiel von Kommensalen mit potenziellen Pathogenen sowie Immunzellen, welches nicht nur die asymptomatische Bakteriurie und das Auftreten von Harnwegsinfekten sondern auch die Entstehung anderer Erkrankungen wie der IC beeinflusst.

Diskussion

Die Immunologie der Nieren und der ableitenden Harnwege ist Gegenstand aktiver Forschung. Die Aufmerksamkeit gilt zunächst einem besseren Verständnis von bakteriellen Infektionen und zielt darauf ab, rezidivierende Infektionen besser behandeln zu können und eine therapeutische Reserve gegen multiresistente Erreger, z.B. in Form einer immunmodulatorischen Therapie, herauszuarbeiten. Weiters lernen wir immer mehr über das Mikrobiom der ableitenden Harnwege und seine Bedeutung in der lokalen Kolonisationsresistenz, in der Entwicklung und Steuerung des lokalen Immunsystems und seinen Beitrag bei nicht-infektiösen Erkrankungen. In bestimmten Endemiegebieten oder Patientenpopulationen spielen neben Bakterien auch virale Erreger wie Hantaviren oder humanes Polyomavirus-1 (auch BK-Virus genannt) bzw. Parasiten wie *Schistosoma haematobium* eine wesentliche Rolle und bedürfen größerer Anstrengungen der Grundlagen- und klinischen Forschung. Dies gilt auch für die frühe Immunantwort gegen sexuell übertragene Erreger, inklusive des humanen Immundefizienzvirus. Weiters sind immunologische Mechanismen nicht-infektiöser Erkrankungen wie der IC unvollständig verstanden. Das primäre Ziel der immunologisch-urologischen Forschung besteht darin, unseren PatientInnen neue und bessere Behandlungsmöglichkeiten zu eröffnen oder auch präventive Strategien durch effiziente Impfungen zu etablieren.

Referenzen:

- [1] Parsons CL, The role of the urinary epithelium in the pathogenesis of interstitial cystitis/prostatitis/urethritis. *Urology* 2007; 69: 9-16.
- [2] Abraham SN, et al. The nature of immune responses to urinary tract infections. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 655-63.
- [3] Wood MW, et al. Uropathogenic *E. coli* promote a paracellular urothelial barrier defect characterized by altered tight junction integrity, epithelial cell sloughing and cytokine release. *J Comp Pathol* 2011; 147: 11-9.
- [4] Zhang D, et al. A toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria. *Science* 2004; 303: 1522-6.
- [5] Song J, et al. A novel TLR4-mediated signaling pathway leading to IL-6 responses in human bladder epithelial cells. *PLoS Pathog* 2007; 3: e60.
- [6] Hamilton C, et al. Immunity to uropathogens: the emerging roles of inflammasomes. *Nat Rev Urol* 2017; 14: 284-295.
- [7] Garlanda C, et al. PTX3, a Humoral Pattern Recognition Molecule, in Innate Immunity, Tissue Repair, and Cancer. *Physiol Rev* 2018; 98: 623-639.
- [8] Jaillon S, et al. The humoral pattern recognition molecule PTX3 is a key component of innate immunity against urinary tract infection. *Immunity* 2014; 40: 621-32.
- [9] Bates JM, et al. Tamm-Horsfall protein knockout mice are more prone to urinary tract infection: rapid communication. *Kidney Int* 2004; 65: 791-7.
- [10] Devuyst O, et al. Uromodulin: from physiology to rare and complex kidney disorders. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13: 525-544.
- [11] Micanovic R, et al. Tamm-Horsfall Protein Regulates Granulopoiesis and Systemic Neutrophil Homeostasis. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 2172-82.
- [12] Isaacson B, et al. Stromal Cell-Derived Factor 1 Mediates Immune Cell Attraction upon Urinary Tract Infection. *Cell Rep* 2017; 20: 40-47.
- [13] Haraoka M, et al. Neutrophil recruitment and resistance to urinary tract infection. *J Infect Dis* 1999; 180: 1220-9.
- [14] Yu Y, et al. Characterization of Early-Phase Neutrophil Extracellular Traps in Urinary Tract Infections. *PLoS Pathog* 2017; 13: e1006151.
- [15] Paragas N, et al. alpha-Intercalated cells defend the urinary system from bacterial infection. *J Clin Invest* 2014; 124: 2963-76.
- [16] Forster CS, et al. Urinary NGAL deficiency in recurrent urinary tract infections. *Pediatr Nephrol* 2017; 32: 1077-1080.
- [17] Choi HW, et al. Loss of Bladder Epithelium Induced by Cytolytic Mast Cell Granules. *Immunity* 2016; 45: 1258-1269.
- [18] Engel DR, et al. CCR2 mediates homeostatic and inflammatory release of Gr1(high) monocytes from the bone marrow, but is dispensable for bladder infiltration in bacterial urinary tract infection. *J Immunol* 2008; 181: 5579-86.
- [19] Weber GF, et al. Interleukin-3 amplifies acute inflammation and is a potential therapeutic target in sepsis. *Science* 2015; 347: 1260-5.
- [20] Dal-Secco D et al. A dynamic spectrum of monocytes arising from the in situ reprogramming of CCR2+ monocytes at a site of sterile injury. *J Exp Med* 2015; 212: 447-56.
- [21] Cua DJ, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 2003; 421: 744-8.
- [22] Schaale K, et al. Strain- and host species-speci-

- fic inflammasome activation, IL-1 β release, and cell death in macrophages infected with uropathogenic *Escherichia coli*. *Mucosal Immunol* 2016; 9: 124-36.
- [23] Waldhuber A, et al. Uropathogenic *Escherichia coli* strain CFT073 disrupts NLRP3 inflammasome activation. *J Clin Invest* 2016; 126: 2425-36.
- [24] Mora-Bau G, et al. Macrophages Subvert Adaptive Immunity to Urinary Tract Infection. *PLoS Pathog* 2015; 11: e1005044.
- [25] Kaufman, DB et al. Secretory IgA in urinary tract infections. *Br Med J* 1970; 4: 463-5.
- [26] Johnson DE, et al. Serum immunoglobulin response and protection from homologous challenge by *Proteus mirabilis* in a mouse model of ascending urinary tract infection. *Infect Immun* 1999; 67: 6683-7.
- [27] Rauch PJ, et al. Innate response activator B cells protect against microbial sepsis. *Science* 2012; 335: 597-601.
- [28] Ludvigsson JF, et al. Risk of Infections Among 2100 Individuals with IgA Deficiency: a Nationwide Cohort Study. *J Clin Immunol* 2016; 36: 134-40.
- [29] Puga I, et al. B cell-helper neutrophils stimulate the diversification and production of immunoglobulin in the marginal zone of the spleen. *Nat Immunol* 2011; 13: 170-80.
- [30] Magri G, et al. Innate lymphoid cells integrate stromal and immunological signals to enhance antibody production by splenic marginal zone B cells. *Nat Immunol* 2014; 15: 354-364.
- [31] Maddux JT, et al. Evaluation of Recombinant Attenuated *Salmonella* Vaccine Strains for Broad Protection against Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli*. *Front Immunol* 2017; 8: 1280.
- [32] Sundac L, et al. Protein-based profiling of the immune response to uropathogenic *Escherichia coli* in adult patients immediately following hospital admission for acute cystitis. *Pathog Dis* 2016; 74: 6.
- [33] Blaschitz C, et al., M. Th17 cytokines and the gut mucosal barrier. *J Clin Immunol* 2010; 30: 196-203.
- [34] Sivick KE, et al. The innate immune response to uropathogenic *Escherichia coli* involves IL-17A in a murine model of urinary tract infection. *J Immunol* 2010; 184: 2065-75.
- [35] Mulcahy ME, et al. Interleukin-22 regulates antimicrobial peptide expression and keratinocyte differentiation to control *Staphylococcus aureus* colonization of the nasal mucosa. *Mucosal Immunol* 2016; 9: 1429-1441.
- [36] Logadottir Y, et al. Cytokine expression in patients with bladder pain syndrome/interstitial cystitis ESSIC type 3C. *J Urol* 2014; 192: 1564-8.
- [37] Nairz M, et al. The struggle for iron - a metal at the host-pathogen interface. *Cell Microbiol* 2010; 12: 1691-702.
- [38] Owusu-Boaitey N, et al. Macrophagic control of the response to uropathogenic *E. coli* infection by regulation of iron retention in an IL-6-dependent manner. *Immun Inflamm Dis* 2016; 4: 413-426.
- [39] Kjeldsen L, Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem* 1993; 268: 10425-32.
- [40] Schroll A, et al. Lipocalin-2 ameliorates granulocyte functionality. *Eur J Immunol* 2012; 42: 3346-57.
- [41] Liu Z, et al. Impaired neutrophil function in 24p3 null mice contributes to enhanced susceptibility to bacterial infections. *J Immunol* 2013; 190: 4692-706.
- [42] Flo TH, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. *Nature* 2004; 432: 917-21.
- [43] Berger, T. et al. Lipocalin 2-deficient mice exhibit increased sensitivity to *Escherichia coli* infection but not to ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 1834-9.
- [44] Steigedal M, et al. Lipocalin 2 imparts selective pressure on bacterial growth in the bladder and is elevated in women with urinary tract infection. *J Immunol* 2014; 193: 6081-9.
- [45] Mike LA, et al. Siderophore vaccine conjugates protect against uropathogenic *Escherichia coli* urinary tract infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113: 13468-13473.
- [46] Alteri CJ, et al. Mucosal immunization with iron receptor antigens protects against urinary tract infection. *PLoS Pathog* 2009; 5: e1000586.
- [47] Hood MI, et al. Nutritional immunity: transition metals at the pathogen-host interface. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10: 525-37.
- [48] Weiss G, et al. Role of divalent metals in infectious disease susceptibility and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2018; 24: 16-23.
- [49] Hertting O, et al. Vitamin D induction of the human antimicrobial Peptide cathelicidin in the urinary bladder. *PLoS One* 2010; 5: e15580.
- [50] Ovcun Hacıhamdioglu D, et al. The Association between Serum 25-Hydroxy Vitamin D Level and Urine Cathelicidin in Children with a Urinary Tract Infection. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017; 8: 325-9.
- [51] Hertting O, et al. Vitamin D-deficient mice have more invasive urinary tract infection. *PLoS One* 2017; 12: e0180810.
- [52] O'Brien VP, et al. A mucosal imprint left by prior *Escherichia coli* bladder infection sensitizes to recurrent disease. *Nat Microbiol* 2016; 2: 16196.
- [53] Conover MS, et al. Inflammation-Induced Adhesin-Receptor Interaction Provides a Fitness Advantage to Uropathogenic *E. coli* during Chronic Infection. *Cell Host Microbe* 2016; 20: 482-492.
- [54] Huttner A, et al. Safety, immunogenicity, and preliminary clinical efficacy of a vaccine against extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* in women with a history of recurrent urinary tract infection: a randomised, single-blind, placebo-controlled phase 1b trial. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 528-537.
- [55] Habibi M, et al. Intranasal immunization with fusion protein MrpH.FimH and MPL adjuvant confers protection against urinary tract infections caused by uropathogenic *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Mol Immunol* 2015; 64: 285-94.
- [56] Crouch ML, et al. Biosynthesis and IroC-dependent export of the siderophore salmochelin are essential for virulence of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *Mol Microbiol* 2008; 67: 971-83.
- [57] Flores-Mireles AL, et al. Antibody-Based Therapy for Enterococcal Catheter-Associated Urinary Tract Infections. *MBio* 2016; 7: e01653-16
- [58] Moustafa A, et al. Microbial metagenome of urinary tract infection. *Sci Rep* 2018; 8: 4333.
- [59] Gottschick C, et al. The urinary microbiota of men and women and its changes in women during bacterial vaginosis and antibiotic treatment. *Microbiome* 2017; 5: 99.
- [60] Gilbert NM, et al. Transient microbiota exposures activate dormant *Escherichia coli* infection in the bladder and drive severe outcomes of recurrent disease. *PLoS Pathog* 2017; 13: e1006238.
- [61] McClelland RS, et al. Evaluation of the association between the concentrations of key vaginal bacteria and the increased risk of HIV acquisition in African women from five cohorts: a nested case-control study. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 554-564
- [62] Ziklo N, et al. Dysbiosis of the Vaginal Microbiota and Higher Vaginal Kynurenine/Tryptophan Ratio Reveals an Association with Chlamydia trachomatis Genital Infections. *Front Cell Infect Microbiol* 2018; 8: 1.
- [63] Scott VC, et al. Intracellular Bacterial Communities: A Potential Etiology for Chronic Lower Urinary Tract Symptoms. *Urology* 2015; 86: 425-31.

Korrespondenzadresse:

Dr. Manfred Nairz, PhD
Univ. Prof. Dr. Günter Weiss

Medizinische Universität Innsbruck
Department für Innere Medizin II,
Infektiologie, Immunologie,
Rheumatologie, Pneumologie
Anichstraße 35
6020 Innsbruck

manfred.nairz@i-med.ac.at
guenter.weiss@i-med.ac.at

Immunologische Aspekte der Prostatitis

H. Griebner, L. Lusuardi, Salzburg



Dr. Hubert Griebner

Traditionellerweise beinhaltet der Begriff „Prostatitis“ sowohl akute und chronische Prostatitis (CP), welche eine infektiöse Ursache haben, als auch den Begriff des „Chronic Pelvic Pain Syndroms“ (CPPS), wo meist kein Erreger gefunden werden kann und die Ursache multifaktorieller Genese ist. Die Prostatitis und das CP/CPPS werden anhand der Symptome und des Nachweises einer Entzündung bzw. einer Infektion in der Prostata diagnostiziert [9]. Es wird geschätzt, dass ca. die Hälfte aller Männer irgendwann in ihrem Leben an einer Prostatitis leiden. Nach der benignen Prostatahyperplasie und dem Prostatakarzinom ist die Prostatitis die häu-

figste Erkrankung des Urogenitaltraktes beim Mann. In den USA werden jährlich zwei Millionen Fälle einer Prostatitis diagnostiziert und stellen somit 8% aller urologischen Vorstellungen dar [8].

Nach National Institutes of Health (NIH) wird die Prostatitis in vier Kategorien eingeteilt (Tab. 1).

Bei der akuten bzw. chronischen bakteriellen Entzündung ist bereits durch die Definition das Vorhandensein eines pathogenen Keims gegeben. Vor allem bei der chronischen Prostatitis III scheinen, bei fehlendem Keimnachweis, auch immunologische Prozesse eine wesentliche Rolle zu spielen. Die chronische

Prostatitis wird dabei meist dem Chronic Pelvic Pain Syndrom (CPPS) gleichgesetzt.

Speziell für das CP/CPPS sind die Therapiemöglichkeiten für den Arzt und den Patienten wenig zufriedenstellend. Ein Hauptgrund hierfür ist das fehlende Wissen über die genaue Ätiologie des CP/CPPS [11]. In den letzten Jahrzehnten gab es eine Vielzahl an Untersuchungen über chronische Entzündungen der Prostata als Ursache für CPPS. Die bisherigen Ergebnisse deuten sehr darauf hin, dass auch autoimmunologische Prozesse gegen Prostata-Antigene einen wesentlichen Faktor in der Ätiologie des CP/CPPS spielen [18].

1990 wurden bereits bei Patienten mit chronisch abakterieller Prostatitis transrektale Biopsien gewonnen und untersucht. Es zeigten sich dabei vermehrte Ablagerungen von IgM, IgA und Komplement C3 [4].

Es konnte auch gezeigt werden, dass spezifische CD4 T-Zellen prostataeigene Proteine, prostataspezifische saure Phosphatase (PAP) sowie prostataspezifisches Antigen (PSA) besser erkennen und bei Patienten mit CP/CPPS häufiger vorkommen als in der Vergleichsgruppe [7]. Es wird daher angenommen, dass die Th1 Autoimmunantwort eine wesentliche Rolle im Mechanismus der CP/CPPS spielt.

In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass IFN γ sekretierende Lymphozyten gegen Prostata-Antigene in 34% der Patienten mit nicht infektiöser chronischer Prostatitis vorkommen. Im Zellkulturüberstand konnte bei Proben mit positiver proliferativer Reaktion ein deut-

Tab. 1: Einteilung der Prostatitis nach NIH [12,15]

I	Akute bakterielle Prostatitis: Ausgeprägte Symptome einer Prostatitis, systemische Infektion, akute bakterielle Infektion des unteren Harntrakts
II	Chronisch bakterielle Prostatitis: Durch eine bakterielle Infektion ausgelöst mit/ohne Symptome einer Prostatitis; typischerweise in Kombination mit rezidivierenden Harnwegsinfekten bzw. Keimnachweis im Prostataexprimat durch den gleichen Bakterienstamm; länger als 3 Monate bestehend.
III	Chronische Prostatitis: Symptome eines CPPS und gelegentlich obstruktiver Miktionsproblematik ohne Erregernachweis in mikrobiologischen Standardmethoden; länger als 3 Monate bestehend. <i>Entzündliche chronische Prostatitis IIIa:</i> Prostataentzündung (Leukospermie, entzündliches Prostataexprimat) aber negative Kulturen <i>Nicht entzündliche chronische Prostatitis IIIb:</i> Kein Hinweis einer Prostataentzündung (keine Leukospermie, kein entzündliches Prostataexprimat) und negativen Kulturen.
IV	Asymptomatische Prostatitis: Asymptomatische Prostatitis, welche durch eine Entzündung der Prostata ohne Harnwegsinfekt gekennzeichnet ist.

lich erhöhter Spiegel von IFN γ gemessen werden [13]. Außerdem wurden erhöhte IgG Antikörper gegen Prostata-Antigene MAD-PRO-34 und Ny-Co-7 bei Patienten mit CP/CPPS festgestellt. MAD-PRO-34 wurde bereits als ein Autoantigen bei Patienten mit Prostata-Krebs identifiziert [5].

Bei Patienten mit IIIB CPPS konnten sowohl im Serum als auch im Ejakulat erhöhte Spiegel von IL-6 gemessen werden. Der IgA-Spiegel im Serum korrelierte sehr gut mit den klinischen Symptomen des Patienten, weshalb dieser Parameter für die Diagnose und Behandlung dieser betroffenen Patienten vorgeschlagen wurde [6]. Auch IL-8 scheint ein wichtiger Parameter in der Diagnostik des CP/CPPS zu sein. IL-8 erlaubt eine Unterscheidung von Patienten mit CP/CPPS IIIA und benigner Prostatahyperplasie (BPH) und CP/CPPS IIIB. Auch bei der BPH sind eine Vielzahl an Chemokinen und Zytokinen erhöht, doch weder bei der BPH noch bei CP/CPPS IIIB war IL-8 im Samenplasma erhöht [16].

Neben einer Vielzahl an Untersuchungen an Patienten wurden bereits einige Studien an Mausmodellen durchgeführt. Es wurden verschiedenste Arten von Mausmodellen entwickelt, um die Morphologie und Pharmakologie bei humanem CP/CPPS zu untersuchen. Vor allem Mausmodelle mit experimenteller Autoimmunprostatitis (EAP) scheinen die pathophysiologischen, immunologischen und klinischen Eigenschaften von humaner CP/CPPS sehr gut widerzuspiegeln. Eine EAP wird durch subkutane oder intradermale Injektion von Maus-Prostata-Antigen hervorgerufen [3]. Auch wenn die Übertragbarkeit von Ergebnissen auf den menschlichen Organismus häufig nur eingeschränkt möglich ist, konnten durch die Forschung an solchen Tiermodellen bereits wertvolle Hinweise zu den Ursachen der CP/CPPS gewonnen werden.

Obwohl in den meisten Studien zur CP/CPPS keine aktiven Infektionen bei den Patienten gefunden werden konnten, wurde eine signifikant höhere Rate an Urethritis in der Vorgeschichte betroffener Patienten beobachtet. Auch wenn pathogene Keime nicht für die andauernden Beschwerden verantwortlich zu sein scheinen, können diese durchaus einen auslösenden Faktor darstellen und neurogene oder Autoimmunprozesse triggern.

In einem Mausversuch konnte gezeigt werden, dass möglicherweise auch bei

der abakteriellen Prostatitis als Auslöser eine bakterielle Entzündung der Prostata vorliegt. Es wurde ein *E. coli*-Stamm (CP1) von einem Patienten mit CPPS isoliert und anschließend in die Prostata und Harnröhre der Versuchsmäuse appliziert. Es kam schließlich zu einer Besiedelung und Entwicklung von Symptomen einer CPPS. Nach 35 Tagen waren die Symptome immer noch vorhanden, die Bakterien konnten jedoch nicht mehr nachgewiesen werden [19]. Dieser Versuch untermauert den Verdacht, dass auch bei dem CPPS eine bakterielle Infektion als auslösender Faktor eine wesentliche Rolle spielen könnte. Zusätzlich wird auch daran geforscht, ob die Instillation von apathogenen Bakterienstämmen die schmerzhaften Symptome umkehren könnte, um eventuell eine probiotische Therapie für Patienten mit CPPS zu entwickeln [14].

Basierend auf dem CP1-Modell wurde demonstriert, dass CP1 eine Aktivierung einer TH1/TH17 CD4+ T-Zell Antwort auslöst und diese Lymphozyten in naiven Mäusen ebenfalls eine Schmerzsymptomatik auslösen können. Nach Induktion einer EAP bei NOD-Mäusen infiltrieren vor allem spezifische Th1/Th17-Zellen mit vermehrter Expression von CXCR3 das Prostata-Gewebe und führen zu einer lokalen Entzündungsreaktion. IL17A, ein proinflammatorisches Zytokin, welches von TH17-Zellen sezerniert wird, scheint in der Schmerzentwicklung ein wesentlicher Faktor zu sein. Interessanterweise kam es bei Mäusen, die resistent gegen eine EAP sind (BALB/c Stamm), lediglich zu einem Anstieg von TH17 Zellen, jedoch mit vermehrter Expression von CCR6, welche keine Infiltration oder histologischen Veränderungen in der Prostata zeigten [2]. Die Notwendigkeit von CXCR3 zur Entwicklung einer Autoimmunprostatitis bietet einen neuen Ansatzpunkt für eine zielgerichtete Therapie gegen CP/CPPS. Seit der Entdeckung des CXCR3-Rezeptors im Jahr 1996 wird intensiv an der Entwicklung von Antagonisten gegen diesen Rezeptor geforscht. Erste Antagonisten wurden bereits in klinischen Studien evaluiert [1]. CXCR3 wird nicht nur in Zusammenhang mit der CP/CPPS gebracht, sondern auch mit einer Reihe von weiteren Krankheitsbildern, wie z.B. der Riesenzellerarteritis oder der Autoimmunchoolangitis, bei denen autoimmunologische Prozesse eine wesentliche Rolle spielen [10,20].

Der Transfer von Serum aus infizierten Mäusen zu naiven Mäusen löste jedoch keine Schmerzsymptomatik aus. Bisher

besteht somit kein Hinweis für ein zirkulierendes Antigen oder einen aktivierenden Faktor im Serum [17].

Das CP/CPPS ist eine komplexe Erkrankung, an der mittlerweile seit Jahrzehnten geforscht wird.

Die bisher vorliegenden Daten aus Studien an Menschen und Tieren konnten sehr eindrucksvoll zeigen, dass autoimmunologische Prozesse eine wesentliche Rolle in der Ätiologie der Erkrankung spielen. Die Entwicklung sogenannter „Small Molekules Antagonisten“ scheint auch bei der CP/CPPS eine vielversprechende Therapiemöglichkeit zu sein.

Es wurden bisher viele Ergebnisse präsentiert, welche wertvolle Hinweise in die richtige Richtung geben. Um die Ätiologie der CP/CPPS noch besser zu verstehen und in weiterer Folge effizient und zielgerichtet behandeln zu können, sind noch weitere Studien an etablierten Mausmodellen sowie Untersuchungen an Menschen mit CP/CPPS notwendig.

Literaturverzeichnis

- [1] Andrews SP, Cox RJ (2016) Small Molecule CXCR3 Antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry* 59:2894-2917
- [2] Breser ML, Motrich RD, Sanchez LR et al. (2013) Expression of CXCR3 on Specific T Cells Is Essential for Homing to the Prostate Gland in an Experimental Model of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. *The Journal of Immunology* 190:3121-3133
- [3] Breser ML, Salazar FC, Rivero VE et al. (2017) Immunological Mechanisms Underlying Chronic Pelvic Pain and Prostate Inflammation in Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Frontiers in Immunology* 8
- [4] Doble A, Walker MM, Harris JR et al. (1990) Intraprostatic antibody deposition in chronic abacterial prostatitis. *Br J Urol* 65:598-605
- [5] Dunphy EJ, Eickhoff JC, Muller CH et al. (2004) Identification of antigen-specific IgG in sera from patients with chronic prostatitis. *J Clin Immunol* 24:492-502
- [6] John H, Barghorn A, Funke G et al. (2001) Noninflammatory chronic pelvic pain syndrome: immunological study in blood, ejaculate and prostate tissue. *Eur Urol* 39:72-78
- [7] Kouivaskaia DV, Southwood S, Berard CA et al. (2009) T-cell recognition of prostatic peptides in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 182:2483-2489
- [8] Krieger JN, Lee SWH, Jeon J et al. (2008) Epidemiology of prostatitis. *International journal of antimicrobial agents* 31:S85-90
- [9] Krieger JN, Nyberg L, Jr., Nickel JC (1999) NIH consensus definition and classification of prostatitis. *JAMA* 282:236-237
- [10] Ma HD, Ma WT, Liu QZ et al. (2017) Chemokine receptor CXCR3 deficiency exacerbates murine autoimmune cholangitis by promoting pathogenic CD8(+) T cell activation. *Journal of autoimmunity* 78:19-28
- [11] Magistro G, Wagenlehner FM, Grabe M et al.

Hauptthema: Immunologie in der Urologie

(2016) Contemporary Management of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome. Eur Urol 69:286-297

[12] Manski D (2017) Urologielehrbuch.de. D. Manski

[13] Motrich RD, Maccioni M, Molina R et al. (2005) Presence of INFgamma-secreting lymphocytes specific to prostate antigens in a group of chronic prostatitis patients. Clinical immunology (Orlando, Fla.) 116:149-157

[14] Murphy SF, Schaeffer AJ, Thumkat P (2014) Immune mediators of chronic pelvic pain syndrome. Nature Reviews Urology 11:259

[15] Nickel JC, Alexander RB, Schaeffer AJ et al. (2003) Leukocytes and bacteria in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome compared to asymptomatic controls. J Urol 170:818-822

[16] Penna G, Mondaini N, Amuchastegui S et al. (2007) Seminal plasma cytokines and chemokines in

prostate inflammation: interleukin 8 as a predictive biomarker in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and benign prostatic hyperplasia. Eur Urol 51:524-533; discussion 533

[17] Quick ML, Wong L, Mukherjee S et al. (2013) Th1-Th17 cells contribute to the development of uropathogenic Escherichia coli-induced chronic pelvic pain. PLoS One 8:e60987

[18] Rivero VE, Motrich RD, Maccioni M et al. (2007) Autoimmune etiology in chronic prostatitis syndrome: an advance in the understanding of this pathology. Critical reviews in immunology 27:33-46

[19] Rudick CN, Berry RE, Johnson JR et al. (2011) Uropathogenic Escherichia coli induces chronic pelvic pain. Infect Immun 79:628-635

[20] Samson M, Ly KH, Tournier B et al. (2016) Involvement and prognosis value of CD8(+) T cells in giant cell arteritis. Journal of autoimmunity 72:73-83

Korrespondenzadresse:

Dr. Hubert Griebner
Univ. Klinik für Urologie und Andrologie
Universitätsklinikum Salzburg
Müllner Hauptstraße 48
5020 Salzburg
h.griessner@salk.at

ANKÜNDIGUNG: Hauptthema NÖGU Nr. 58 (Dezember 2018)

50 Jahre nach der 68er-Generation

- **Frauen in der Urologie – Welche Veränderungen ergeben sich?**
 - **Neue Ausbildungsordnung**
 - **„Habilitationstourismus“ in Österreich**
- **„Crazy Corner“ (Kurze Kasuistik – Anamnese/Befunde/mitraten) mit Auflösung auf der Homepage des AKs**
 - **Hierarchie im Krankenhaus und Auswirkungen auf die Zusammenarbeit**
 - **Unsere Generation verstehen ...**
- **Umfrage österreichweit (ESRU Umfragebogen – Wer operiert was und wer macht wieviel Wissenschaft – Realität nicht die Logbuch-Daten – weil Papier ist geduldig), gegebenenfalls mit europäischem Vergleich**
- **Nachrichten aus dem AK: Bericht über „Think out of the box“, Homepage, Allfälliges ...**

Die Seite des Präsidenten

H.C. Klingler

Liebe Kolleginnen und Kollegen! Liebe Leser der NÖGU!

Erstmalig darf ich als Präsident die Gelegenheit nützen, einige Gedanken des Präsidenten der ÖGU an die Leserschaft zu richten.

Zuerst darf ich mich bei meinem Vorgänger, Herrn **Prim. Rauchenwald**, für seine unermüdliche Arbeit im Sinne der ÖGU bedanken und auch für die Unterstützung, die er mir auch weiterhin als nunmehrigem Präsidenten zukommen lässt.

Einer seiner Pläne ist bereits zur Umsetzung gekommen, da sich ÖGU und BVU gemeinsam mit den Vertretern der Industrie zu einem partnerschaftlichen Gespräch getroffen haben, um Fragestellungen der Zusammenarbeit zwischen der Urologie und der Industrie, wie auch Sponsortätigkeiten und auch allgemein die Zukunft von Kongressveranstaltungen zu besprechen. Laut allgemeinem Tenor war die Sitzung ein offener und sehr guter Informations- und Meinungs austausch und soll im nächsten Jahr fortgeführt werden.

Ungeachtet dessen müssen wir uns aber von ärztlicher Seite von der Idee der „Vollkaskoabgeltung“ bei der Aus-, Fort- und Weiterbildung verabschieden. Es muss uns allen klar sein, dass wir nunmehr einen wesentlichen – auch finanziellen – Beitrag selber tragen müssen. Die Antikorruptionsbestimmungen erlauben der Industrie nur noch wenige Möglichkeiten und da auch die Arbeitgeber mit großer Wahrscheinlichkeit nicht einspringen werden, ist es erforderlich, hier entsprechende Schritte und neue Rahmenbedingungen für die Zukunft zu tätigen.

Neue Herausforderungen schafft auch das neue Arbeitszeitgesetz, aber auch

die primär erfreuliche Entwicklung, dass vermehrt Urologinnen in unser Fach finden. Es wäre aber nun verfehlt, unseren Kolleginnen einen schwarzen Peter zuschieben zu wollen. So ist exemplarisch die Kinderkarenz – zu Recht wie ich meine – schon längst kein alleiniges Thema mehr nur der Frauen und auch wir Männer konsumieren zunehmend eine familiäre „Auszeit“. Diese Entwicklungen finden jedoch keinerlei Widerhall in den Konzepten der Arbeits- bzw. Personalplanung unserer Arbeitgeber und es ist unsere Aufgabe, hier einzuwirken.

Es ist aber auch eine Tatsache, dass in unserer heutigen Gesellschaft Interessen des Berufslebens mit andern Bedürfnissen des Privatlebens konkurrieren müssen und oft als nachrangig angesehen werden. Das betrifft aber auch die Ausbildung, denn diese muss vermehrt in der Freizeit abgeleistet werden. Hier neue Konzepte zu entwickeln, stellt eine wahre Herausforderung dar. Gerade diese Thematik lässt mich aber manchmal doch etwas ratlos zurück. Wenn ich hier Herrn **Prof. Madersbacher** zitieren darf, arbeiten viele Spitalsärzte noch nie so wenig wie bisher – zumindest innerhalb der offiziellen Arbeitszeitregelungen. Dennoch scheint es so zu sein, dass immer weniger Zeit für Aus-, Fort- und Weiterbildung oder gar wissenschaftliche Tätigkeiten übrig bleibt. Da auch das Sponsoring der Industrie immer dürftiger wird, wird es immer schwieriger, Personen zu motivieren, Kongresse zu besuchen oder gar dort aktiv teilzunehmen. Die österreichische Gesellschaft für Urologie nimmt dieses Thema sehr ernst und wir versuchen, auch durch die aktive Bewerbung über die ÖGU-Homepage und andere soziale Medien Informationen weiterzugeben und das Bewusstsein zu erhöhen. Ich möchte hier neben der Homepage (www.uro.at) auch auf den Urocampus (www.urocampus.at)



Prim. Univ. Prof. Dr. H. Christoph Klingler, FEBU

verweisen und insbesondere bitten, alle urologischen Veranstaltungen neben dem DFP-Kalender auch dort abzubilden. Auch stellt die ÖGU Stipendien für die aktive Teilnahme an Kongressen wie die z.B. DGU, EAU und CEM zur Verfügung – das Geld liegt bereit, aber es muss auch erworben werden (siehe auch Bericht aus der Fortbildungskommission auf Seite 48).

Auch der Blick auf unsere Altersstruktur muss uns zu denken geben, sowohl im niedergelassen als auch im Spitalsbereich kommt eine große Personallücke auf uns zu falls wir nicht gegensteuern. Herr **Prim. Riedl** hat die entsprechenden Zahlen präsentiert (NÖGU 53/2016, Seite 64-65). Im Besonderen möchte ich mich bei ihm herzlich für die viele Mühe bedanken, dass er es auch geschafft hat, so wichtige andere Daten der Infrastruktur der österreichischen Abteilungen wie z.B. Anzahl der Ausbildungs- und Facharztstellen, Nachtdienstbesetzung, OP Kapazitäten, u.v.a., zu erheben. Zahlen, die bei Verhandlungen von größter Bedeutung sind.

Ein für mich ganz wesentliches Thema ist die Wahrung der Interessen unserer Fachgesellschaft. Die Uro-Onkologie, aber auch Themengebiete wie z.B. die Steine, Kinderurologie, Andrologie, Inkontinenz und Blasenfunktionsstörungen unterliegen einer hohen Begehrlichkeit durch andere Fächer. Es ist für mich ohne Zweifel, dass wir nur durch eine hohe fachliche Kompetenz hier Bestand haben können, diese müssen

Aus der ÖGU – Die Seite des Präsidenten

wir aber auch durch eine entsprechende Ausbildung erwerben und erhalten. Die Tätigkeiten der Arbeitskreise sollen hierfür auf neue Beine gestellt werden und die schon bisher erbrachten Leistungen können sich auch international sehen lassen. Aber neben der Aus- und Weiterbildungen sollen sich die Arbeitskreise verstärkt auch wissenschaftlicher Themen annehmen, um unseren Anspruch als Gesellschaft mit fachlicher Kompetenz wahren zu können. Die Urologie besteht nicht nur aus der Onkologie allein, daher wird es vom Engagement auch von interessierten Kolleginnen und Kollegen abhängen, ob wir alle Spektren des Faches erhalten werden können.

Aber ich möchte auch positive Entwicklungen der Zusammenarbeit hervorheben. Gemeinsam mit der Kollegenschaft der Gynäkologie erarbeiten wir derzeit eine ÖÄK-Spezialisierung zum Sonderfach „Weibliche Kontinenz- und Beckenbodenmedizin“ (so der derzeitige Name), eine aufwändige Spezialisierung für ausgewiesene Experten beider Fachgruppen. Das vorliegende Konzept muss nun noch im Vorstand begutachtet werden, jedoch sehe ich in dieser Form der Zusammenarbeit ein Beispiel, wie wir bei gemeinsamen Interessensgebieten entsprechend vorgehen könnten.

Auch im Sinne der Imagepflege hat die Österreichische Gesellschaft für Urologie bei dem Themengebiet der Aufhebung des Rauchverbotes gemeinsam mit der

Krebshilfe aktiv mitgearbeitet bzw. eindeutig Stellung bezogen. Auch die gemeinsame Arbeit im Sinne der Prostatakrebsvorsorge gemeinsam mit der Krebshilfe und der Selbsthilfe Prostatakrebs im Sinne der „Loose Tie Kampagne“ war sicher sehr positiv und hat großes – auch mediales – Echo erfahren. Dennoch möchte ich hier kritisch anmerken, dass ein wesentliches Problem unserer Aufklärungsarbeit derzeit an einem Patientenkollektiv völlig vorbeigeht, das man etwas uncharmant als „working poor“ tituliert. Es muss unser besonderes Augenmerk sein, auch diese Männer für die Früherkennung gewinnen zu können.

Gemeinsam mit dem Bundesministerium für Gesundheit und Frauen (BMGF) wurde der Themenschwerpunkt Veröffentlichung von Leistungen und Zentralisierung von komplexen Eingriffen erarbeitet. Das Ansinnen der ÖGU war es zu verhindern, dass operative Leistungen ausschließlich über Fallzahlen geregelt werden sollen. Komplexe Eingriffe wie z.B. die Zystektomie, die radikale Prostatektomie u.a. erfordern ein entsprechendes Umfeld, damit Abteilungen weiterhin bestimmte Leistungen noch erbringen dürfen. Wir konnten einen Konsens herstellen, dass die (moderaten!) Fallzahlen nur ein Teilaspekt sein können. Ich bin optimistisch, dass das Ministerium uns hier in dieser Ansicht auch weiter folgen wird.

Ein weiteres Thema in der Zusammenarbeit mit dem BMGF war die Erstellung von Leitlinien zum Thema Intersexualität. Diese Thematik ist äußerst komplex und mit sehr vielen Emotionen bzw. strittigen Ansichten vergesellschaftet und ich denke, dass insbesondere durch die urologische Vermittlung von Frau **OÄ Becker** (Abteilung für Kinderurologie, Ordensklinikum Linz) hier ein sehr gutes und tragfähiges Konzept entwickelt werden konnte – hier meine große Anerkennung und Dank von Seiten der ÖGU. Im Wesentlichen versuchen Mediziner Empfehlungen nach dem Wohl der Mehrheit auszurichten, während Selbsthilfegruppen und Menschenrechtsorganisationen die Interessen und Rechte des Einzelnen in den Vordergrund stellen. Hier dürfte es nun gelungen sein, einen tragfähigen Konsens zu entwickeln, um auch weiterhin dieses doch sehr schwierige Themengebiet betreuen zu können.

Zuletzt möchte ich alle Urologinnen und Urologen nochmals bitten, weiterhin aktiv in der urologischen Thematik an vorderster Front zu bleiben. Wenn wir es nicht schaffen, unser Fach selbst zu entwickeln bzw. zu erhalten, werden es andere ohne Dank gerne übernehmen. Das zu verhindern ist unser aller Anliegen!

**Prim. Univ. Prof. Dr.
H. Christoph Klingler, FEBU**
Präsident der ÖGU

Gedanken des Generalsekretärs

Medizin, Medien und Moral

St. Madersbacher

Drei mediale Berichte in den letzten Monaten haben mich zu den folgenden Zeilen veranlasst, nämlich ein Artikel zum HIFU zur fokalen Therapie des lokoregionären Prostatakarzinoms, ein ORF-Beitrag zur Prostataembolisation bei BPH und ein Artikel zum 3.0 Tesla als favorisierte Technik zum mpMRT der Prostata.

Eines ist diesen drei Methoden gemein, nämlich, dass keine von einer für uns relevanten Leitlinie empfohlen (eau, aua, S2/S3-Leitlinien der Deutsche Gesellschaft für Urologie) wird: Die S3-Leitlinie Prostatakarzinoms schreibt zu HIFU „gilt als hoch-experimentell“, alle Metaanalysen zur Prostata-Embolisation kritisieren die inkonsistente Datenlage und es gibt keine Leitlinie die die 3.0 Tesla-Technik (gegenüber der 1.5 Tesla-Technik) empfiehlt. In keinem der oben angeführten medialen Berichte wird auf die Limitationen der jeweils propagierten Methode und die entsprechenden kritischen/negativen Leitlinienempfehlungen eingegangen.

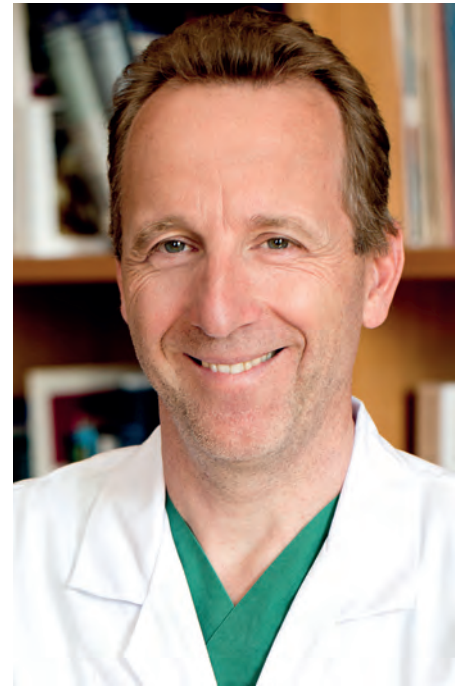
Warum diese wiederholte, unkritische Darstellung in den Medien?

Gerade unser Fach hat in den letzten zwei Jahrzehnten vom enormen technischen Fortschritt profitiert und es ist deshalb verständlich, dass Urologen „technikaffin“ sind und neue Methoden evaluieren möchten. Naturgemäß besteht von den jeweiligen Anwendern der berechnete Stolz, eine innovative Methode anbieten zu können. Diese Haltung ist per se natürlich nicht verwerflich, sondern treibt die Entwicklung unseres Faches voran. Neue Methoden brauchen auch die entsprechenden Patienten bzw. Zuweisungen und damit auch eine gewisse PR, auch dagegen ist nichts einzuwenden. Kritisch wird es aber, wenn diese Methoden in den Medien (Fernse-

hen, Laienpresse, medizinische Sekundärliteratur) unkritisch und tendenziös dargestellt werden. In dem Artikel zum HIFU steht nirgends, dass – zumindest nach den neuesten Studien – die Versagerrate (positive Biopsie nach 12 Monaten) nach fokaler Therapie bei etwa 30% liegt und dass keine Leitlinie diese Methode als etabliert anerkennt. Es werden nur die Vorteile gepriesen, dies weckt bei den an einem Karzinom erkrankten Patienten Hoffnungen, die Enttäuschungen sind dann umso größer. Das dann vorgebrachte Argument „wenn wir das nicht machen dann machen es die Radiologen“ ist nicht stichhaltig, eine differenzierte Darstellung ist gefordert.

In einem Artikel über die 3.0 Tesla mpMRT-Technik wird „bedauert“, dass diese Methodik nicht flächendeckend in Österreich angeboten wird und suggeriert damit, dass jene Urologen/Radiologen, die mit der 1.5 Tesla-Technik arbeiten, eine veraltete Medizin betreiben. Es gibt keine Leitlinie, die die 3.0 Tesla-Technik empfiehlt. Die bis dato methodisch beste Studie zur Fusionsbiopsie (Precision Trial, New Engl J Med 3/2108) konnte keinen Unterschied zwischen den verschiedenen Methoden nachweisen. Es werden die eigenen Vorstellungen (und Wünsche) über jene von Leitlinien und der Datenlage gestellt, dies ist für eine akademische Profession nicht akzeptabel.

Wir erleben eine zunehmende Privatisierung/Ökonomisierung der Medizin. In Wien gibt es doppelt so viele Wahlarzt- wie §2-Ordinationen und es gibt Kollegen, die ausschließlich eine Wahlarztordination betreiben (und davon leben). In diesem freien Markt ist der uninformierte Patient in besonderem Maße Ärzten ausgeliefert, die ja in Ihren Entscheidungen/Empfehlungen immer einen pekuniären Aspekt im Auge haben (müssen). Ich möchte in diesem Zusammen-



Prim. Univ. Prof. Dr.
Stephan Madersbacher, FEBU

hang die Prostataembolisation bei BPH erwähnen, die medial intensiv beworben wurde und u.a. in einem Wiener Privatspital angeboten wird. Auch diese Methode ist nicht Leitlinien-konform (obgleich rezent eine positive Stellungnahme von NICE vorliegt), diverse Metaanalysen suggerieren eine Volumensreduktion im Bereich von Finasterid/Dutasterid, d.h. um 30% und damit eine nur moderate klinische Effizienz. Aussagekräftige Daten aus randomisierten Studien sowie verlässliche Langzeitdaten fehlen nahezu gänzlich. Die Proponenten der PAE argumentieren vor allem mit der Vermeidung von sexuellen Nebenwirkungen: die randomisierte Studie aus St. Gallen beschreibt eine Ejakulationsstörung in einem relativ hohen Prozentsatz nach Embolisation.

Es gibt Studien aus den USA, die nachweisen, dass in Durchführung chirurgischer Maßnahmen mit der Höhe der Refundierung korreliert. In Deutschland wurden über viele Jahre z.B. Histoscanning, Elastographie u.ä. zum Preis von etwa 500-1.000 Euro/Untersuchung von Urologen an Patienten „verkauft“: Keine dieser Methoden wurde je von einer Leitlinie empfohlen und gelten heute weitgehend als wertlos. Ich denke wir alle wollen keine solchen Entwicklungen, die letztendlich unser hohes Ansehen in der Bevölkerung korrumpieren – in Österreich nicht.

Aus der ÖGU

Wie können wir solche unkritischen Berichte verhindern?

Ich appelliere an alle Kollegen, die solche Artikel verfassen, sich diese kritisch durchzulesen: entsprechen die Aussagen dem Stand des Wissens und den Leitlinienempfehlungen und gibt es eine ausreichende Evidenz (RCT), die die Aussagen belegen? Hier ist die wissenschaftliche und ethische Verantwortung jedes Einzelnen gefordert. Diese Artikel oder Fernsehauftritte haben kein Regulator wie einen Reviewer bei einem wissenschaftlichen Artikel, einen Vorsitzenden auf einem Kongress oder kritische Diskutanten!

Im Gegensatz zu Medikamenten kommen medizinisch-technische Innovationen ohne ausreichende klinische Testung auf den Markt. Dies verführt zum unkritischen Einsatz und Bewerbung in den Medien, primär um die Investitionskosten zu amortisieren (hier könnte man viele Beispiele nennen). Der Einsatz (und die Bewerbung) solcher nicht-etablierter Techniken erfordert besonders hohe berufsethische Standards.

Was kann die ÖGU tun?

Man könnte sich auch eine Art Ethikrat der ÖGU vorstellen, vor dem sich Kollegen, die unkritische und tendenziöse Artikel verfassen, verantworten müssen.

Wir leben in einer Informationsgesell-

schaft und der Kontakt zu den verschiedenen Medien ist deshalb nicht verwerflich, sondern sogar wünschenswert, um Laien über Innovationen und Stand des Wissens aus erster urologischer Hand zu unterrichten. Patienten vertrauen uns Ärzten in einem hohen Maße und wir haben deshalb die Verantwortung und Pflicht, korrekte, evidenzbasierte und leitlinienkonforme Informationen zu liefern. Eitelkeit, Wunschvorstellungen, eine „Eminenz“-basierte Darstellung und vor allem ökonomische Interessen haben da keinen Platz.

Prim. Univ. Prof. Dr.
Stephan Madersbacher, FEBU
Generalsekretär der ÖGU

Aus der Fortbildungskommission

Reisestipendien zur DGU 2018 und EAU 2019 für Kongressteilnehmer mit eigener Präsentation

Die Anmeldequote von österreichischen Postern und Vorträgen bei urologischen Kongressen war in den letzten Jahren immer schwächer werdend. Bei zunehmend restriktivem Industrie-Sponsoring ist eine internationale Kongressreise leider auch immer schwieriger zu finanzieren.

Die Fortbildungskommission der ÖGU möchte aktive urologische Ärzte, die einen Abstrakt als Erst- oder Letztautor bei einem der folgenden Kongresse eingereicht haben und akzeptiert worden sind, bei den Reisekosten unterstützen.

Unterstützt wird mit einer Pauschale von je:

- € 1.000,-: DGU 2018 in Dresden, D und
- € 1.200,-: EAU 2019, Barcelona, E

Bei positiver Resonanz wird es dieses „Reisestipendium Internationaler Kongress“ für aktive Teilnehmer dann auch in den folgenden Jahren geben.

Voraussetzungen:

- Assistenzarzt oder junger Facharzt mit einer Altersgrenze des 40. Lebensjahres
- Fachgebiet Urologie
- In Österreich tätig
- Poster oder Vortrag: Muss selbst präsentiert werden (keine Moderationen, keine eingeladenen Vorträge, keine Industrie-gesponserten Vorträge oder Ko-Autorenschaften!)

Nach Abschluss des Kongresses:

Es erfolgt die Auszahlung des Reisestipendiums nach Vorlage von:

- Kongress-Teilnahmebestätigung
- Abstrakt des Posters/Vortrages
- Schriftliche Bestätigung, dass die Reisekosten nicht bereits anders abgerechnet bzw. finanziert worden sind (d.h. kein weiterer Sponsor)
- Angabe der Bankverbindung



Prim. Univ. Prof. Dr. Steffen Krause

Die kompletten Unterlagen müssen elektronisch (MS-Office- oder PDF-Dokumente) an folgende Adresse eingereicht werden:

Prim. Univ. Prof. Dr.
Steffen Krause
Vorsitzender der
Fortbildungskommission der ÖGU

Vorstand der Klinik für Urologie und
Andrologie
Kepler Universitätsklinikum GmbH
Med Campus III

Krankenhausstraße 9
4021 Linz

Tel.: 05 7806 83-2243
Fax: 05 7806 83-2246

steffen.krause@kepleruniklinikum.at
www.kepleruniklinikum.at

Aus dem AK urologische Onkologie

AUO – Ein Arbeitskreis der ÖGU 2018

Der Arbeitskreis Urologische Onkologie (AUO), ein ständiger AK der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie (ÖGU) wurde bereits 1984 gegründet und von folgenden Urologen aus Österreich geleitet: **Prof. Gerhard Jakse** (1984-1988), **Doz. Johannes Flamm** (1988-1992), **Prof. Wolfgang Hörtl** (1992-1996), **Prof. Karl Pummer** (1996-2000), **Doz. Walter Albrecht** (2000-2002), **Prim. Wolfgang Loidl** (2002-2006), **Prim. Klaus Jeschke** (2006-2008), **OA Franz Stoiber** (2008-2012), **Doz. Anton Ponholzer** (2012-2018) und **Prof. Karl Grubmüller** seit 27.01.2018.

Normalerweise beträgt die „Amtszeit“ des Vorsitzenden 2 Jahre und kann einmalig verlängert werden. Doz. Ponholzer ist hier die Ausnahme und es war in den letzten Jahren offensichtlich schwierig, einen Nachfolger zu finden.

Deshalb habe ich mich vergangenes Jahr entschlossen zu kandidieren und bin bei der Arbeitskreissitzung im Jänner 2018 in die Funktion des Vorsitzenden gewählt worden.

Neben meiner Tätigkeit als derzeitiger Ordinarius der Universitätsklinik für Urologie (Standorte Krems und St. Pölten) der Karl Landsteiner Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften in Krems und Primarius der klinischen Abteilung für Urologie und Andrologie am Universitätsklinikum Krems kann ich schon auf eine 25-jährige Mitgliedschaft im AUO zurückblicken.

Waren die ersten Jahre und Jahrzehnte davon geprägt, dass der Arbeitskreis Behandlungsleitlinien für urologisch-onkologische Krankheitsbilder in Österreich erstellt hat, so erscheint dies heutzutage nicht mehr unbedingt erforderlich, da es mittlerweile internationale Leitlinien gibt, für die allgemeiner Konsens besteht. Hier müssen nur mehr die erforderlichen Adaptierungen vorgenommen werden.

Durch die Zusammensetzung der Mitglieder aus sehr vielen Abteilungen in Österreich war es in der Vergangenheit auch möglich, namhafte multizentrische

Studien im Namen des AUO zu publizieren.

In den letzten Jahren hat sich der Schwerpunkt der Tätigkeit des Arbeitskreises auf die Abhaltung von Fortbildungen im urologisch-onkologischen Bereich für Ärzte in Ausbildung zum Facharzt für Urologie und für niedergelassene Urologen fokussiert, wobei aber immer nur ein kleiner Teil der aktiven Mitglieder des Arbeitskreises involviert war.

Außerdem ist es gelungen, den niedergelassenen Bereich vermehrt in die Aktivitäten des Arbeitskreises miteinzubeziehen.

Die Ziele des Arbeitskreises in der Zukunft werden in einer noch besseren Zusammenarbeit mit anderen Arbeitskreisen (am 20. und 21. April fand bereits eine gemeinsame Sitzung des AUO mit dem AK für Laparoskopie und roboterassistierter Chirurgie im Rahmen des SEMI-LIVE Kongresses in Linz statt) der ÖGU liegen und in der Durchführung selektiver Wissenschaftsprojekte.

In diesem Kontext ist es in der letzten Zeit bereits gelungen, junge Wissenschaftler aus universitären Einrichtungen und namhaften urologischen Abteilungen aus ganz Österreich zur Mitarbeit im AUO zu gewinnen.

Selbstverständlich wird der AUO aber auch weiterhin im Fortbildungsbereich tätig sein.

Am 25. und 26. Mai fand in Wien in Zusammenarbeit mit der Universitätsklinik für Urologie der MUW das B2B (bench to bedside) Meeting unter großer internationaler Beteiligung statt und am 22. Juni war ebenfalls in Wien das traditionelle Post ASCO Treffen, welches gemeinsam mit der OeGHO (österreichischen Gesellschaft für Hämatonkologie) abgehalten wurde. Hier organisierte der AUO einen Kurs über Immuntherapien in der Uroonkologie und es wurde vom AUO ein Update der Studien des ASCO 2018 präsentiert.

In Kooperation mit der Universitätsklinik für Urologie der MUW versendet der



Prim. Assoc. Prof. Dr. Karl Grubmüller

AUO aktuelle onkologische Highlights von internationalen urologischen Kongressen via E-Mailverteiler direkt an interessierte Urologen online und zeitnah.

Am 12. und 13. 10. erfolgt die Fortbildung über medikamentöse Tumorthherapie in der Urologie in Linz.

Das onkologisch-andrologische Herbstsymposium soll im November wieder in Krems stattfinden und auch die gemeinsame Veranstaltung mit dem Arbeitskreis Prostata im Jänner 2019 in Wien ist vorgesehen.

So hoffe und glaube ich, dass der AUO in der Zukunft wieder multizentrische österreichweite selektive Wissenschaftsprojekte realisieren wird und unsere onkologischen Experten aus den Reihen des AUO auch weiterhin maßgeblich an der Entwicklung von urologisch-onkologischen Leitlinien auf internationalem Niveau beteiligt sind.

Urologisch-onkologische Krankheitsbilder müssen auch weiterhin in all ihren Therapiemodalitäten von Urologen behandelt oder zumindest betreut werden können. Darin sehe ich als Vorsitzender des AUO den Schwerpunkt meiner Tätigkeit.

Korrespondenzadresse:

Prim. Assoc. Prof. Dr. Karl Grubmüller
Vorsitzender des AUO
Klinische Abteilung für Urologie
Universitätsklinikum Krems
Karl Landsteiner Privatuniversität für
Gesundheitswissenschaften
Mitterweg 10
3500 Krems an der Donau
karl.grubmueller@kreams.lknoe.at

Aus dem AK Laparoskopie und roboterassistierte Chirurgie

Schweinetraining 2017

L. Wagenhuber, Vöcklabruck; M. Stolzlechner, Wien

Am 4. und 5. Dezember 2017 fand zum 3. Mal das diesjährige „Schweinetraining“ des Arbeitskreises für Laparoskopie und roboterassistierte Chirurgie der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie (ÖGU) statt. Geleitet wurde die Veranstaltung vom Vorsitzenden des Arbeitskreises **Priv. Doz. Dr. Mesut Remzi** von der Universitätsklinik für Urologie der Medizinischen Universität Wien. Die Auswahl der Tutoren war hochkarätig: **OA Dr. Gerhard Donner** vom Universitätsklinikum St. Pölten, der Präsident der ÖGU **Prim. Univ. Prof. Dr. Christoph Klingler** vom Wilhelminenspital in Wien, **Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Harun Fajkovic**, **Priv. Doz. Dr. Mesut Remzi** und **Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Christian Seitz** von der Medizinischen Universität Wien, **OA Dr. Clemens G. Wiesinger**, MSc. vom Klinikum Wels-Grieskirchen und **OA Dr. Reinhard Wimhofer** vom Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern.

Diese Fortbildungsveranstaltung besticht nicht nur durch ihre Intensität und den hohen Informationsgehalt, sondern vor allem auch durch ihre Praxishöhe. Angesprochen sind Urologen mit bereits vorhandenen ersten Erfahrungen in der minimal-invasiven Chirurgie, die auch die Perspektive an ihrer jeweiligen Abteilung haben, in naher Zukunft vermehrt Verantwortung im operativen Bereich übernehmen zu dürfen. Insofern sind die Erwartungen an das „Schweinetraining“ durchaus hoch, soll es doch helfen, diese Ziele auch zu erreichen.

Unterteilt ist der Kurs in einen theoretischen Teil am 1. Tag und die praktischen Übungen am 2. Tag.

Begonnen wurde mit einem Vortrag von Christian Seitz über die Entwicklung der Roboter-Chirurgie in den letzten Jahren und detailliert über die Vorgehensweise bei der Roboter-assistierten radikalen Prostatektomie. Christoph Klingler präsentierte Grundlegendes zu laparoskopischen Zugangswegen und potentielle „pitfalls“ bei der laparoskopischen Nephrektomie. Harun Fajkovic gab einen kritischen Überblick über die derzeit auf

dem Markt befindlichen Hämostyptika, deren Wirkungsprinzipien und Einsatzgebiete. Reinhard Wimhofer referierte über die Operationstechnik der Nierenteilresektion. Hierbei wurde besonderes Augenmerk auf die anatomischen Varianten der Nierenarterien, sowie die viel diskutierte Notwendigkeit einer Ischämie gelegt. Gerhard Donner, ein erfahrener „Autodidakt“ in der laparoskopischen Chirurgie, gab Anleitung zum Erlernen minimal-invasiver Operations- und Knüpf-techniken. Mesut Remzi beleuchtete exakt die laparoskopische Prostatektomie, insbesondere die Technik des extraperitonealen Zugangsweges. Als Vorbereitung auf den praktischen Teil des Kurses brachte Clemens G. Wiesinger den Teilnehmern die Natur und Anatomie des Schweines anhand anatomischen Bildmaterials ausführlich nahe. Zwischen den Vorträgen kam es immer wieder zu angeregten Diskussionen, zu denen sowohl die Teilnehmer als auch die Vortragenden in gleichem Maße beitrugen. Trotz diverser Meinungsunterschiede blieb die Stimmung immer positiv und locker. Es war zu merken, dass sich die Mitglieder des Arbeitskreises allesamt freundschaftlich verbunden sind. So wurde einem auch das Eintreten in diesen Arbeitskreis durchaus schmackhaft gemacht.

Die angeregten Diskussionen über die „Hot topics“ der Laparoskopie wurden nach der lehrreichen und interessanten Vortragsreihe beim gemeinsamen Abendessen in entspannter Atmosphäre fortgesetzt.

Am zweiten Tag startete der praktische Teil im Tierlabor im Anna Spiegel Forschungsgebäude in der medizinischen Universität Wien. Für unser Training wurden uns vier Operationssäle mit narkotisierten Schweinen zur Verfügung gestellt. Teams zu drei bis vier Teilnehmern wurden gebildet. Jedes Team arbeitete mit zwei bis drei Tutoren am Tiermodell. Dank des besonderen Einsatzes von Christian Seitz stand heuer erstmals ein Da Vinci System bereit, mit dem am Schwein operiert werden kann-



te. Sämtliche Schritte wurden von den Teilnehmern selbst unter Anleitung der Tutoren durchgeführt. Somit hatten diese die Möglichkeit, Operationsschritte vom Setzen der Ports über die Präparation der Niere und des Hilus bis hin zur Nierenteilexzision und Anlegen von Harnleiteranastomosen selbst durchzuführen. Profitiert haben wir auch von den Tipps und Tricks der in der Laparoskopie sehr erfahrenen Tutoren, die uns an ihrer Erfahrung teilhaben ließen.

Im Namen aller Teilnehmer möchten wir uns bei den Veranstaltern und der Firma Baxter für die ausgezeichnet organisierte und in Österreich einzigartige Fortbildung bedanken. Uns ist bewusst, dass dies eine sehr kostenintensive und auch organisatorisch aufwendige Veranstaltung ist. Das Schweinetraining ist nicht nur theoretisch, sondern vor allem praktisch ein wichtiger Bestandteil unserer Ausbildung.

Korrespondenzadresse:

OÄ Dr. Lisa Wagenhuber
Abteilung für Urologie und Andrologie
Salzkammergut-Klinikum Vöcklabruck
Dr.-Wilhelm-Bock-Straße 1
4840 Vöcklabruck

Dr. Michael Stolzlechner
Abteilung für Urologie und Andrologie
Krankenhaus Barmherzige Brüder Wien
Johannes von Gott-Platz 1
1020 Wien

Posterpreis im Rahmen der EAU 2018 ging nach Innsbruck

Im Rahmen der EAU 2018 in Kopenhagen wurde die Arbeitsgruppe um **Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Iris Eder**, Univ. Klinik für Urologie, Med. Universität Innsbruck mit dem 3. Preis für das beste onkologische Poster ausgezeichnet.

Upregulation of cholesterol and steroid biosynthesis pathways in prostate cancer cells is associated with diminished response to enzalutamide in a 3-dimensional spheroid co-culture model.

Iris E. Eder¹, Anja Weber¹, Julia Höfer¹, Helmut Klocker¹, and Hannes Neuwirt²

Introduction and Objectives: Many patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) do not respond to the anti-androgen enzalutamide or develop secondary resistance over time of treatment. In a previous study we found that prostate cancer (PCa) cells exhibit diminished response to enzalutamide when co-cultured with cancer-associated fibroblasts (CAFs) as 3-dimensional (3D) spheroids. In the present study we investigated the molecular changes in 3D cultures of PCa cells in the absence or presence of CAFs to identify potential underlying mechanisms of enzalutamide resistance.

Materials and Methods: Spheroids were established in 96 well hanging drop plates by seeding PCa epithelial cells (LNCaP, DuCaP) alone or together with CAFs at a ratio of 1:1. Illumina microarrays were used to screen for differentially regulated genes (DRGs) between 2D monolayer culture, 3D monoculture and co-culture spheroids after 8 days of culture. Real-time polymerase chain reaction and Western blotting were used to validate expression levels of selected targets.

Results and Discussion: 3D spheroids of both PCa cell lines without CAFs presented a typical gene signature compared to 2D culture. Specifically, we found an upregulation of "cell adhesion" and "extracellular matrix (ECM)-receptor interaction" and a downregulation of "cell cycle" and "DNA replication" pathways, indicating strong cell-to-cell and cell-to-ECM interaction but low proliferative activity in 3D spheroids. Notably, the 3 most up-regulated genes (GDF-15, growth differentiation factor, SAT1, spermidine/spermine N1-acetyltransferase 1, PLAUR, plasminogen activator, urokinase receptor) were previously associated with PCa. Comparing PCa 3D spheroids with and without CAFs we found genes such as NFkB1 and signal



Assoc. Prof. Priv. Doz. Dr. Iris Eder

transducer and activator of transcription 3 (STAT3), which have already been associated with enzalutamide resistance, being significantly upregulated in both cell lines. Even more important, cholesterol synthesis and steroid synthesis pathways, which are generally accepted to play a substantial role in CRPC, were significantly upregulated upon co-culture of PCa cells with CAFs. In particular, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A synthase 2 (HMGCS2), aldo-keto reductase family 1 member C3 (AKR1C3) and UDP-glucuronyltransferase 1A1 (UGT1A1) were induced by at least 4-fold. Upregulation of these genes was confirmed by real-time PCR and Western blotting.

Conclusion: In the present study we identified 3 pivotal molecules within cholesterol and steroid biosynthesis that were significantly upregulated in PCa cells upon co-culture with CAFs and which could be targeted to intervene with enzalutamide resistance.

¹Department of Urology, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria,

²Department of Internal Medicine IV - Nephrology and Hypertension, Medical University of Innsbruck, Innsbruck, Austria

Leben in und mit Parallelgesellschaften

E. Plas

Sie wundern sich vielleicht, dass dieser Artikel an jener Stelle positioniert ist, an der, bis vor einigen Jahren, eigentlich immer der Beitrag des Berufsverbandes der österreichischen Urologen (bvU) zu lesen war. Nun, unter der gemeinsamen Herausgeberschaft von Prof. Madersbacher jun. und mir ist es uns leider nicht mehr gelungen, den bvU bzw. einen seiner Repräsentanten oder Mitglieder zu motivieren, einen aktuellen Beitrag zu liefern. Der Grund darin liegt in einer Geschichte, die vor ca. 3-4 Jahren passierte und offensichtlich so viel Familienporzellan zerstört hat, dass eine weiterführende Kooperation mit der NÖGU nicht mehr möglich war.

Es ist bekannt, dass ich gerne in Diskurs trete, vielleicht für manche von Ihnen zu viel, anderen zu wenig, diesen auch austrage – letztendlich sollte das Ziel jeder Diskussion ein Konsens sein, auch wenn es nur um die Darstellung der Gegensätze, die in manchen Belangen unvereinbar zu sein scheinen, geht. Kann und muss das aber bei bestehenden Parallelgesellschaften wie der ÖGU und dem bvU wirklich sein? Wer profitiert davon bzw. anders dargestellt, wem schadet es?

Eigentlich ist es belanglos, ob der bvU

einen Beitrag in der NÖGU schreibt – so wie meine Manuskripte, sind es ein paar hundert bis tausend Worte, versucht sinnvoll aneinandersetzen, die vielleicht manchen Leser ärgern, belustigen, zu einem Lächeln verführen oder gar die Zeitung wegen großen Ärgers zerreißen lassen. Auf jeden Fall sollte Emotion entstehen, egal in welcher Form. Ignoranz ist wesentlich verletzender als Streit! Geht es um persönliche Animositäten oder stellen wir Grundsätzliches in Frage? Dies gilt es in der Komplexität des beruflichen Alltags nicht zu vergessen und jegliche, insbesondere von außen versuchte Trennung zu vermeiden.

Wofür stehen nun die Österreichische Gesellschaft für Urologie und Andrologie und der Berufsverband der Österreichischen Urologen?

In den Satzungen der ÖGU steht, dass die Österreichische Gesellschaft für Urologie und Andrologie den Zweck hat, die Urologie und Andrologie sowie beider Grenzgebiete durch gemeinsame Arbeit ihrer Mitglieder in den Bereichen Wissenschaft, Forschung, Ausbildung und Fortbildung im Inland und im Ausland zu fördern. Die Gesellschaft ist nicht auf Gewinn gerichtet und verfolgt gemeinnützige Zwecke im Sinne der §§



Prim. Univ. Doz. Dr. Eugen Plas, FEBU, FECSM

34 ff BAO. Die ÖGU ist assoziierte wissenschaftliche Gesellschaft der Österreichischen Ärztekammer.

In jenen des Berufsverbandes der österreichischen Urologen steht, dass Zweck des Verbandes der Zusammenschluss der österreichischen Urologinnen und Urologen ist und die Förderung ihrer Tätigkeit, Aus- und Fortbildung sowie Qualitätssicherung. Der Verband verfolgt ausschließlich und unmittelbar gemeinnützige Zwecke. Er hat folgende Aufgaben:

- a) Erarbeitung der Grundlagen für die bestmögliche urologische Versorgung der Bevölkerung.
- b) Erforschung der Grundlagen der urologischen Berufsausübung und Förderung ihrer praktischen Durchführung.
- c) Mitgestaltung der Weiterbildungsordnung, Mitarbeit bei der Fortbildung der Urologen und Durchführung von Fortbildungsveranstaltungen.
- d) Die Pflege des Gemeinschaftsgeistes unter den Urologen und des Ansehens der österreichischen Urologie.
- e) Förderung der internationalen Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Urologie, vor allem im Rahmen der Berufsverbände.
- f) Vertretung und Wahrnehmung der Belange der Urologen, insbesondere der Mitglieder des Verbandes gegenüber staatlichen Organen und öffentlich-rechtlichen und privaten Körper-



schaften wie Ärztekammern, Sozial- und privaten Krankenversicherungsinstituten, sowie gegenüber der Öffentlichkeit und den Publikationsorganen Presse, Rundfunk und Fernsehen.

- g) Beratung der ärztlichen, staatlichen und privaten Körperschaften in Gebührenordnungsfragen.
- h) Abschluss von Vereinbarungen und Prozessführung für die Mitglieder des Verbandes, soweit das Präsidium dieses im Interesse des Verbandes für erforderlich hält, durch hierzu rechtlich befugte Personen.
- i) Förderung der interdisziplinären Zusammenarbeit.

Anhand der Angaben ist ersichtlich, dass es, wie bei allen Parallelgesellschaften, ein paar gemeinsame Nenner gibt – der kleinste gemeinsame Nenner ist wohl der Zusammenschluss der österreichischen Urologinnen und Urologen. Die ÖGU hat derzeit 706 aktive Mitglieder, der bvU 330, wobei ich davon ausgehe, dass der Großteil der bvU-Mitglieder in der ÖGU vertreten sind. Um einer möglichst breiten Anzahl an UrologInnen die jeweiligen Inhalte beider Gesellschaften zu vermitteln, wurde mehrfach versucht, ein gemeinsames Organ beider Gesellschaften zu erstellen, das bis dato nicht erfolgreich war. Es geht hier nicht um Ursachenfindung, warum zwei Gesellschaften mit nicht wirklich unterschiedlichen, aber auch nicht vollständig gleichen Mitgliedern, zwei Parallelgesellschaften benötigen – im Zeitalter der Restrukturierung und Aufgabenbündelung ein gefundenes Fressen für Unternehmensberater, die uns für viel Geld und wenig Inhalt vermitteln würden, dass wohl eine Gesellschaft alle Belange abdecken könnte. Egal – auch das steht nicht zur Diskussion und soll auch hiermit nicht ausgelöst werden, aber man muss schon kritisch hinterfragen, warum die Kooperation in manchen Belangen nicht möglich ist?

Hier zählt doch mehr das Ganze, als eben die persönlichen Kränkungen, die für jeden von uns beinahe täglich auftreten, aber im Sinne des Ganzen, vielleicht auch mit „staatsmännischer“ – pardon „staatsfraulicher“ – Gelassenheit zu übergehen wären. Gibt es unüberbrückbare Hindernisse, so ist es erforderlich, diese zu benennen und nicht im allgemeinen Wurschtigkeitsgedusel zwar innerlich weiterzutragen jedoch äußerlich quasi abprallen zu lassen.

Solange wir miteinander reden, lassen sich Kompromisse und kleinste gemeinsame Nenner finden – und wenn es nur der ist, dass wir Urologinnen und Urologen sind. Gerade unter dem Aspekt der äußerst turbulenten Zeiten und Restrukturierungen sind wir alle, 330 Mitglieder des bvU und 706 Mitglieder der ÖGU gefordert, noch näher zusammenzurücken und nicht die „Lager“ zu spalten – es gibt nicht „die Wahlärzte“ oder „§2-Kassenärzte“, nicht „die Angestellten“ vs. „die Freiberufler“, die „Primarii“ vs. „Oberärzte“ vs. „Assistenten“ – alle haben hoffentlich eines gemeinsam – die Freude und Faszination für die Urologie!

Natürlich stellt sich die Frage, ob die Satzungen der ÖGU wirklich noch zeitgemäß, jene des bvU nicht besser formuliert und weitreichender sind? Wenn dem so ist, und die Gruppe der UrologInnen dies diskutiert haben möchte, dann greifen wir es auf und versuchen, eine gemeinsame Lösung zu finden – mit oder ohne Parallelgesellschaften.

Im Rahmen der Überlegungen zu diesem Manuskript, das ich gedanklich lange mit mir herumgetragen habe, habe ich unter anderem den hippokratischen Eid, den jeder von uns mit Erlangung der Promotion mit „Spondeo!“ geschworen hat, zur Hand genommen, in der Hoffnung etwas über das Verbindende und die Kooperation der Ärzteschaft zu finden.

Mit Schaudern habe ich diese gelesen und bin mir nicht sicher, ob alle Mitglieder des bvU und der ÖGU diesen heutzutage noch mit „Spondeo!“ goutieren würden. Stimmen wir dem: *„... den, der mich diese Kunst gelehrt hat, gleich zu achten meinen Eltern und ihm an dem Lebensunterhalt Gemeinschaft zu geben und ihn Anteil nehmen zu lassen an dem Lebensnotwendigen, wenn er dessen bedarf, und das Geschlecht, das von ihm stammt, meinen männlichen Geschwistern gleichzustellen und sie diese Kunst zu lehren, wenn es ihr Wunsch ist, sie zu erlernen ohne Entgelt und Vereinbarung und an Rat und Vortrag und jeder sonstigen Belehrung teilnehmen zu lassen meine und meines Lehrers Söhne sowie diejenigen Schüler, die durch Vereinbarung gebunden und vereidigt sind nach ärztlichem Brauch, jedoch keinen anderen ...“*

Ich werde niemandem, auch auf eine Bitte nicht, ein tödlich wirkendes Gift geben und auch keinen Rat dazu ertei-

len; gleicherweise werde ich keiner Frau ein fruchtabtreibens Zäpfchen geben ... Ich werde niemals Kranke schneiden, die an Blasenstein leiden, sondern dies den Männern überlassen, die dies Gewerbe versehen ...“ noch zu?

Ist dies als Abschluss eines langjährigen Studiums wirklich noch zeitgemäß oder nicht so manche Adaptation dringendst erforderlich?

Nun, auf den hippokratischen Eid berufen wir uns in vielen Belangen – warum denken wir nicht über Ausgangslagen und Strukturen auch unser beider Gesellschaften offen nach, diskutieren Probleme und versuchen im Konsens „bestmögliche“ Lösungen für alle UrologInnen zu finden?

Dazu gehört auch die intergesellschaftliche Kooperation und Kommunikation; ersteres findet so mancherorts statt, zweiteres vermisse ich, hielte es aber für besonders wichtig, da nicht nur meine Meinung bzw. die der einen Gesellschaft wichtig ist, sondern auch jene der „anderen Gruppe“. Gesellschaften sind doch wie Familien, auch im Kleinen werden in der Regel Probleme nicht nur diktatorisch sondern (zumindest wollen wir daran heute noch glauben) basisdemokratisch gelöst. Geht es wirklich nur mehr mit Putins, Erdogans, Dutertes, Trumps und einigen anderen traurigen Beispielen?

Es geht ums Ganze, nicht um Einzelpfeindungen, die besonders verletzend und kränkend sein können, aber für die Gemeinschaft einer Gesellschaft zumeist irrelevant sind – das Wohl der Urologinnen und Urologen sowie die Pflege des Gemeinschaftsgeistes unter den Urologen und des Ansehens der österreichischen Urologie (Zitat „Satzung bvU“) muss im Vordergrund stehen.

Somit werden wir auch weiterhin aktiv versuchen, Repräsentanten des bvU zu aktuellen Beiträgen für die NÖGU zu motivieren, in der Hoffnung, dass allen bewusst ist, welch hohes Gut in der Vernetzung und Kommunikation besteht und Vermittlung von Wissen zur Stärkung der Gruppe(n) führt. Dies bezieht sich nicht auf Fortbildung und wissenschaftliche Inhalte sondern berufspolitische Themen, mit dem Ziel, den Wissensstand in beiden Gesellschaften so aktuell wie möglich zu halten und diesen dynamischen Prozess publizistisch zu unterstützen.

Letter to the Editors

Sehr geehrter Herr Prim. Univ. Prof. Dr. Madersbacher, FEBU!
Sehr geehrter Herr Prim. Univ. Doz. Dr. Plas, FEBU, FECSM!
Sehr geehrte LeserInnen der NÖGU!

Das Editorial der letzten NÖGU (Ausgabe 56/2017 – „*Stirbt eine wissenschaftliche Fachgesellschaft ohne Wissenschaft und ist das der Tod einer vormals eigenständigen Disziplin?*“) hat unter uns AssistenzärztInnen für rege Diskussion gesorgt, weshalb wir diese Stimmen anonym wiedergeben möchten:

Stimme 1:

„Es ist seltsam, dass von „den Oberen“ regelmäßig Unmut über zu wenig wissenschaftliche Leistungen der Assistenzärzte geäußert wird, die Sitzung des „urologischen Nachwuchses“ bei den ÖGU-Tagungen dann aber immer ganz am Schluss stattfindet und seit letztem Jahr auch nur noch auf eine Erwähnung der Arbeit und des Autors reduziert wurde ... Ist auch nicht unbedingt eine Wertschätzung ...“

Stimme 2:

„Soweit mir bekannt ist, haben Fach- und Oberärzte dasselbe Arbeitszeitgesetz ... und genauso viel Freizeit ... und auch keine Publikationen ...“

Stimme 3:

„Ich mache gerne Wissenschaft – aber nicht umsonst.“

Stimme 4:

„Wissenschaftliches Arbeiten ist nicht nur jungen Leuten vorbehalten. Ältere Kollegen dürfen auch wissenschaftlich arbeiten. Warum also der Vorwurf gegenüber den jungen Kollegen? Selbst wenn es so wäre, sollte Wissenschaft primär nicht von neuen in einem Fach gemacht werden sondern wohl eher von erfahrenen Kollegen“

Stimme 5:

„4 der 5 Arbeiten, die dieses Jahr in Linz eingereicht wurden, waren Top 20 Arbeiten mit einem Assistenzarzt als Erstautor. Zu forschen ist schwer und braucht Übung bzw. Anleitung. Es hat vor allem noch 2 andere Eigenschaften: unglaublich zeitraubend und frustrierend. Aber gleichzeitig auch enorm wissenschaftsfördernd für einen selbst ... wenn einen das interessiert – mehr zu wissen als der 08/15 Kollege.“

Stimme 6:

„Wir möchten an dieser Stelle auf die wissenschaftlichen Arbeiten unserer forschenden Kollegen hinweisen, welche in einigen renommierten Zeitschriften und der wissenschaftlichen Gemeinschaft Beachtung fanden. Es sind hier besonders die Erstautorschaften aus dem Jahr 2017 zu erwähnen, die besondere Wertschätzung verdienen:

Grubmüller B. et al.: 68Ga-PSMA 11 ligand PET imaging in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy – diagnostic performance and impact on therapeutic decision-making. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*.

Friedl A. et al.: Long-term outcome of the adjustable transobturator male system (ATOMS): results of a European multicentre study. *BJU Int*.

Seles M. et al.: Blood platelet volume represents a novel factor in patients with nonmetastatic renal cell carcinoma and improves the predictive ability of established prognostic scores. *J Urol*.

D'Andrea D. et al.: Caveolin-1 expression in upper tract urothelial carcinoma. *Eur Urol Focus*.

Eredics K. et al.: A Relevant Mid-term (12 Months) Placebo Effect on Lower Urinary Tract Symptoms and Maximum Flow Rate in Male Lower Urinary Tract Symptom and Benign Prostatic Hyperplasia-A Meta-analysis. *Urology*.



Dr. Katharina Bretterbauer (links) und Dr. Nina Mahne, Vorsitzende des AK AssistenzärztInnen

Stimme 7:

„Viele dieser Dinge sind seit langem bekannt, ich finde aber keinen Lösungsansatz. Wohl aber unumstritten gilt das Arbeitszeitgesetz für alle Ärzte. Die Wissenschaft in der Peripherie hängt an etablierten Einzelpersonen, die dies entsprechend fördern, eine wissenschaftliche Struktur existiert de facto nicht. Ohne ein Mentoring ist der Assistenzarzt sowohl klinisch als auch wissenschaftlich nicht in der Lage zu publizieren. Interessanterweise nehmen auch viele Personen am Assistentenbashing teil, die selbst seit Jahren bis Jahrzehnten nicht mehr publiziert haben oder die noch nie zeigen konnten, selbstständig wissenschaftlich arbeiten zu können. Assistenzärzte und junge Fachärzte an Universitätskliniken sind durchaus im Stande, zu publizieren. Dass unter anderem der DGU als Kongress an Stellenwert verloren hat, hängt wohl damit zusammen, dass man heutzutage seine Arbeit auf Kongressen nur einmalig vorstellen darf. Somit ist die äußere Wahrnehmung eine geringere. Ich halte es für eine Mär, dass alle Assistenzärzte faul sind und kein Interesse am Fach Urologie haben. Wir befinden uns in Zeiten großer Umbrüche im Gesundheitssystem, Jammern ist „en vogue“ geworden und wird von oben nach unten vorgelebt. Wie wohl bekannt ist, werden derzeit an vielen Kliniken Löcher gestopft, wochenweise Abteilungen geschlossen und der bürokratische Workload nimmt ständig zu. Der Gesellschaft ist es mehr oder minder gelungen, den Arztberuf aus seiner elitären Ecke zu holen und in einen Dienstleistungsberuf umzuwandeln. Als Dienstleister ohne Strukturen ist es schwierig, Wissenschaft zu machen. Des Weiteren war die Habilitation bisher ein Tool für eine weitere Krankenhauskarriere. Wer will heute wirklich



noch Primar werden? Zahlreiche habilitierte Kollegen führen jetzt Kassenordinationen! Des Weiteren reicht Wissenschaft alleine nicht zur Habilitation sondern man benötigt Lehre. Diese ist in einem Peripheriekrankenhaus de Facto nicht durchführbar. Publizieren ist heutzutage auch deutlich schwieriger (nativ English, komplexe Statistik, multizentrische Studien, hohe Patientenzahlen). Stoppt Assistentenbashing und lasst uns gemeinsam nach Lösungsansätzen suchen!!! Von uns gibt es zahlreiche, die wollen!"

Es soll in unserem Leserbrief nicht um Anschuldigungen, Entschuldigungen, Anklagen, Beleidigungen oder Vergleiche gehen, denn das bringt uns alle nicht weiter. Wir möchten Vorschläge zur Diskussion stellen.

Zunächst dürfen wir „Danke“ sagen, für die Austrian School of Urology (ASU), eine lehrreiche, einzigartige und wertvolle Fortbildungsveranstaltung, für die wir den Organisatoren und der ÖGU danken wollen. Eine zukunftsweisende Neuerung der ÖGU stellt das Reise-Stipendium für Assistenzärzte und junge Fachärzte dar, mit dem Reise- und Hotelkosten bei Präsentation eines

Stimme 8:

„Mit Opt-out komme ich hier in der Peripherie nach wie vor auf deutlich über 48 – durchaus sehr fordernde – Wochenstunden. Wenn es früheren Generationen gelungen ist, neben den erwähnten 80 Wochenstunden im Krankenhaus auch noch Zeit für Forschung in der Freizeit zu finden, ohne dabei etwa ihre Familien zu vernachlässigen, ziehe ich meinen Hut vor dieser Leistung.“

Papers oder Posters am DGU und EAU finanziell abgegolten werden.

Ohne Forschung kein Fortschritt – KollegInnen, die Ideen haben, kritische Fragen stellen und neugierig sind, gehören gefördert und belohnt. Es braucht Vorbilder bzw. Mentoren/Visionäre/Entdecker/Abenteurer, die für Ideen brennen und dadurch andere mitreißen und deren Flamme entfachen. Es braucht auch neue Anreize, denn Ruhm und Ehre erscheinen der Generation Y nicht an oberster Stelle.

Dafür sollten wissenschaftliche Rahmenbedingungen und Strukturen zur Verfügung stehen. Ideen zur Diskussion:

- a. Mentoring-Programm – motivierte KollegInnen stellen sich zur Verfü-

Stimme 9:

„In Bezug auf die sogenannte Work-Life-Balance hat hier definitiv ein Generationenwechsel stattgefunden. Heute kann man von keinem Jungen mehr verlangen, gratis jeden Tag 2-3 unbezahlte Überstunden zu machen. Und das für Ruhm und Ehre. Weiters ist es nicht ganz einfach, gleichzeitig zu 100% Systemerhalter und dann noch Wissenschaftler zu sein.“

gung und betreuen Mentees

- b. Studien-Sekretariat der ÖGU mit einem:
 - i. Idea-Lab (Wettbewerb der besten Ideen, Entwicklung einer Idee, Diskussion, Netzwerk, Möglichkeit von Kooperationen)
 - ii. Start-up: Beratung für Studienplanung inkl. Statistik, Ethikkommission, Grants und Co.

Wir wollen weg von dem Framing „Wissenschaftsproblematik = Assistentenproblematik“ – Wissenschaft geht uns alle an, darum der Appell an alle, ihre Ideen und Meinungen zur Diskussion zu stellen, um eine Änderung zu bewirken.

Mit kollegialen Grüßen, Ihr
Arbeitskreis der AssistenzärztInnen

Vom Niedergang der Kongressvorsitzenden

In den letzten Jahren fällt besonders bei den österreichischen Urologenkongressen auf, dass die Vorsitzenden immer gleichgültiger werden. Während bei den europäischen oder amerikanischen Veranstaltungen peinlich genau auf die Redezeit geachtet wird, herrscht in Österreich die Anarchie. Dies gipfelte beim Alpenländischen Urologenkongress in Zell am See, wo nach der Vormittags-sitzung bereits **1,5 Stunden !!!** (in Worten: eineinhalb Stunden) überzogen wurde. Da half auch das wilde Gestikulieren des Kongresspräsidenten Doz. Dr. Hruby nichts, die Vorsitzenden ließen die Redner gewähren und reden, solange sie wollten.

Hatte man früher einen, maximal 2 Vorsitzende, sitzen jetzt 3 Honoratioren am Podium. Ein Teil davon bereits in Pension, aber immerhin bekannte und anerkannte Fachleute, die aber entweder übermüdet von der Abendveranstal-

tung mit dem Schlaf kämpfen oder interessiert in ihr neues Smartphone starren. Keiner kümmert sich um die Redezeit und gemahnt zur Zeitdisziplin, man lässt den Vortrag über sich ergehen, kaum ein Vorsitzender der eine „öffnende“ Frage stellt, um die Diskussion zu entfachen und dann entlässt man den/die deshalb frustrierte(n) Vortragende(n) vom Podium.

Das muss sich ändern und deshalb schreibe ich diesen Lesenbrief: wir brauchen kompetente, interessierte Vorsitzende, die genau die Redezeit überwachen und einmahlen! Wir brauchen von jedem Vorsitzenden mindestens eine interessante Frage zum Thema des Vortrages, um die Diskussion anzuheizen und dann auch in die richtige Richtung zu führen. Co-Referate nach dem Vortrag sind vom Vorsitzenden zu unterbinden – man stellt eine Frage und Schluss! Was wir nicht mehr brauchen sind „Ehrevor-

sitze“ die diese Ehre nicht zu schätzen wissen und nur passiv am Podium sitzen. Wenn wir das nicht schaffen, dann brauchen wir gar keine Vortragszeiten mehr anzugeben – jeder sagt halt so viel er will und hört zu reden auf wenn ihm nix mehr einfällt ...

In diesem Sinne darf ich die Kongresspräsidenten ermutigen, sich der Bedeutung eines guten Vorsitzenden/einer guten Vorsitzenden zu entsinnen und in der Auswahl kritische und junge Kolleginnen und Kollegen zu benennen. Die bisherigen Passivisten, so wie wir sie jetzt haben, braucht keiner mehr!



Univ. Prof. Dr. Andreas Jungwirth

Univ. Prof. Dr. Andreas Jungwirth

ZYTIGA®

EMPFOHLEN ALS ERST-LINIEN-THERAPIE ZUR BEHANDLUNG DES ...

... METASTASIIERTEN-
HORMONSENSITIVEN-
PROSTATAKARZINOMS
(mHSPC)¹

... METASTASIIERTEN-
KASTRATIONRESISTENTEN-
PROSTATAKARZINOMS
(mCRPC)²

SEE THE
DIFFERENCE

ZYTIGA®
IST NEBEN DER ADT DIE
EINZIGE
ZUGELASSENE THERAPIE
BEI NEU DIAGNOSTIZIERTEM
HOCHRISIKO-
mHSPC¹

 **Zytiga®**
Zeit ist Leben®

¹ Johann S. De Bono et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1995-2000.

² Mottet N, et al. Updated Guidelines for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Abiraterone Acetate Combined with Castration Is Another Standard. *Eur Urol* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.09.029>

³ Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Langversion 4.0, Dezember 2016. Verfügbar unter: http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_4_0/LL_Prostata_Langversion_4.0.pdf; letzter Zugriff 14.12.2017

UROLOGISCHE STUDIEN

Sie wollen Ihren Patienten in eine Studie einbringen –
Hier finden Sie aktuelle
nationale und internationale Studienprotokolle und deren
Kontaktpersonen

Safety and Early Efficacy of Radical Prostatectomy for Newly Diagnosed Very High Risk Locally Advanced and Oligometastatic Prostate Cancer – A Prospective Single Center Phase I/II Study

- ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02971358
- Status: This study is currently recruiting participants
- Purpose: A prospective single arm trial at enrolling patients undergoing radical prostatectomy for very high risk or oligo-metastatic prostate cancer who are not candidates or refuse enrollment in the randomized g-RAMPP study.

Studien-Koordinatoren:

Prim. Assoc. Prof. Dr. Karl Grubmüller
Universitätsklinikum Krems, Karl Landsteiner Privatuniversität, Klinische Abteilung für Urologie und Andrologie,
Mitterweg 10, 3500 Krems
karl.grubmueller@kreams.lknoe.at

Univ. Ass. Dr. Bernhard Grubmüller
Univ. Klinik für Urologie, Med. Universität Wien, AKH Wien, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien
bernhard.grubmueller@meduniwien.ac.at

Safety and Efficacy of Salvage Lymph Node Dissection in Prostate Cancer Patients With Nodal Recurrence After Radical Prostatectomy With Curative Intent – A Prospective Single Center Phase I/II Study

- ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02974075
- Status: This study is currently recruiting participants
 - Purpose:
 - Primary Outcome Measures:*
 - The rate of perioperative complications within 90 days after surgery
 - The Prostate specific antigen value after 6 weeks.
 - Secondary Outcome Measures:*
 - Change in Prostate Specific Antigen doubling time
 - Time until development of castration resistance
 - Time until development of distant metastasis

Studien-Koordinatoren:

Prim. Assoc. Prof. Dr. Karl Grubmüller
Universitätsklinikum Krems, Karl Landsteiner Privatuniversität, Klinische Abteilung für Urologie und Andrologie,
Mitterweg 10, 3500 Krems
karl.grubmueller@kreams.lknoe.at

Univ. Ass. Dr. Bernhard Grubmüller
Univ. Klinik für Urologie, Med. Universität Wien, AKH Wien, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien
bernhard.grubmueller@meduniwien.ac.at

Response Assessment Using PSMA Ligand PET-Parameters in Patients Undergoing Systemic Therapies for Metastatic Prostate Cancer

- Multiple retrospective studies
- Evaluation of PET parameters in patients undergoing different systemic therapies for metastatic prostate cancer
- Manuscript for first systemic therapy (177-Lu-PSMA) is about to be finished

Studien-Koordinatoren:

Prim. Assoc. Prof. Dr. Karl Grubmüller
Universitätsklinikum Krems, Karl Landsteiner Privatuniversität, Klinische Abteilung für Urologie und Andrologie,
Mitterweg 10, 3500 Krems
karl.grubmueller@krems.lknoe.at

Univ. Ass. Dr. Bernhard Grubmüller
Univ. Klinik für Urologie, Med. Universität Wien, AKH Wien, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien
bernhard.grubmueller@meduniwien.ac.at

Lymph Node Staging With 68Ga-PSMA 11 Ligand PET for Patients Undergoing Salvage Lymph Node Dissection

- Lymph node staging after RPE with 68Ga-PSMA 11 ligand PET compared to histopathology after salvage lymph node dissection

Studien-Koordinatoren:

Prim. Assoc. Prof. Dr. Karl Grubmüller
Universitätsklinikum Krems, Karl Landsteiner Privatuniversität, Klinische Abteilung für Urologie und Andrologie,
Mitterweg 10, 3500 Krems
karl.grubmueller@krems.lknoe.at

Univ. Ass. Dr. Bernhard Grubmüller
Univ. Klinik für Urologie, Med. Universität Wien, AKH Wien, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien
bernhard.grubmueller@meduniwien.ac.at

ADONIS: Axitinib in Advanced/Metastatic Renal Cell Carcinoma. A Non-Interventional Study of Real World Treatment Outcomes in Patients Receiving 2nd Line Axitinib After 1st Line Sutent

Studien-Koordinator:

OA Dr. Volkmar Tauber
Kepler Universitätsklinikum Linz, Med Campus III, Urologie und Andrologie, Krankenhausstraße 9, 4020 Linz
volkmar.tauber@kepleruniklinikum.at

Studien-Koordinator:

Prim. Dr. Wolfgang Loidl
Ordensklinikum Linz, KH Barmherzige Schwestern, Abteilung für Urologie, Seilerstätte 4, 4010 Linz
wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

Studien-Koordinator:

Priv. Doz. Dr. Michael Mitterberger
Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Universitätsklinikum Salzburg, Univ. Klinik für Urologie und Andrologie,
Müllner Hauptstraße 48, 5020 Salzburg
m.mitterberger@salk.at

HERO: A Multinational Phase 3 Randomized, Open-Label, Parallel Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Relugolix in Men with Advanced Prostate Cancer

Studien-Koordinator:

OA Dr. Volkmar Tauber

Kepler Universitätsklinikum Linz, Med Campus III, Urologie und Andrologie, Krankenhausstraße 9, 4020 Linz
volkmar.tauber@kepleruniklinikum.at

Studien-Koordinator:

Prim. Dr. Wolfgang Loidl

Ordensklinikum Linz, KH Barmherzige Schwestern, Abteilung für Urologie, Seilerstätte 4, 4010 Linz
wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

Studien-Koordinator:

Dr. Thomas Kunit

Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Universitätsklinikum Salzburg, Univ. Klinik für Urologie und Andrologie,
Müllner Hauptstraße 48, 5020 Salzburg
t.kunit@salk.at

A Phase 3, Randomized, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Plus Leuprolide, Enzalutamide Monotherapy, and Placebo Plus Leuprolide in Men With High-Risk Nonmetastatic Prostate Cancer Progressing After Definitive Therapy

Studien-Koordinator:

Prim. Dr. Wolfgang Loidl

Ordensklinikum Linz, KH Barmherzige Schwestern, Abteilung für Urologie, Seilerstätte 4, 4010 Linz
wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

Studien-Koordinator:

Dr. Thomas Kunit

Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Universitätsklinikum Salzburg, Univ. Klinik für Urologie und Andrologie,
Müllner Hauptstraße 48, 5020 Salzburg
t.kunit@salk.at

A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial Testing Ipatasertib Plus Abiraterone Plus Prednisone/Prednisolone, Relative to Placebo Plus Abiraterone Plus Prednisone/Prednisolone in Adult Male Patients With Asymptomatic or Mildly Symptomatic, Previously Untreated, Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer

Studien-Koordinator:

Prim. Dr. Wolfgang Loidl

Ordensklinikum Linz, KH Barmherzige Schwestern, Abteilung für Urologie, Seilerstätte 4, 4010 Linz
wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

Studien-Koordinator:

Dr. Thomas Kunit

Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Universitätsklinikum Salzburg, Univ. Klinik für Urologie und Andrologie,
Müllner Hauptstraße 48, 5020 Salzburg
t.kunit@salk.at

CARD: A Randomized, Open Label, Multicenter Study of Cabazitaxel versus an Androgen Receptor (AR)-Targeted Agent (Abiraterone or Enzalutamide) in mCRPC Patients Previously Treated with Docetaxel and Who Rapidly Failed a Prior AR-Targeted Agent

Studien-Koordinator:

Prim. Dr. Wolfgang Loidl

Ordensklinikum Linz, KH Barmherzige Schwestern, Abteilung für Urologie, Seilerstätte 4, 4010 Linz
wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

Studien-Koordinatoren:

Univ. Prof. Dr. Gero Kramer, Univ. Prof. Dr. Shahrokh Shariat

Univ. Klinik für Urologie, Med. Universität Wien, AKH Wien, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien

Kontakt Studiensekretariat: 01 / 40400-26110

E-Mail Study Nurse: dagmar.liebhart@meduniwien.ac.at

PROfound: A Phase III, Open Label, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Prior Treatment with a New Hormonal Agent and Have Homologous Recombination Repair Gene Mutations

Studien-Koordinator:

Prim. Dr. Wolfgang Loidl
Ordensklinikum Linz, KH Barmherzige Schwestern, Abteilung für Urologie, Seilerstätte 4, 4010 Linz
wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

Studien-Koordinatoren:

Univ. Prof. Dr. Gero Kramer, Dr. Kilian Gust
Univ. Klinik für Urologie, Med. Universität Wien, AKH Wien, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien
Kontakt Studiensekretariat: 01 / 40400-26110
E-Mail Study Nurse: dagmar.liebhart@meduniwien.ac.at

CA209-074: A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma

Studien-Koordinator:

Prim. Dr. Wolfgang Loidl
Ordensklinikum Linz, KH Barmherzige Schwestern, Abteilung für Urologie, Seilerstätte 4, 4010 Linz
wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

Studien-Koordinator:

Priv. Doz. Dr. Daniela Colleselli, MSc.
Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Universitätsklinikum Salzburg, Univ. Klinik für Urologie und Andrologie,
Müllner Hauptstraße 48, 5020 Salzburg
d.colleselli@salk.at

TITAN TCC: A Phase II Single Arm Clinical Trial of a Tailored Immuno Therapy Approach with Nivolumab in Subjects with Metastatic or Advanced Transitional Cell Carcinoma

Studien-Koordinator:

Prim. Dr. Wolfgang Loidl
Ordensklinikum Linz, KH Barmherzige Schwestern, Abteilung für Urologie, Seilerstätte 4, 4010 Linz
wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

IMmotion (WO39210): A Phase III, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study of Atezolizumab (Anti-PD-L1 Antibody) as an Adjuvant Therapy in Patients with Renal Cell Carcinoma at High Risk of Developing Metastasis Following Nephrectomy

Studien-Koordinator:

Prim. Dr. Wolfgang Loidl
Ordensklinikum Linz, KH Barmherzige Schwestern, Abteilung für Urologie, Seilerstätte 4, 4010 Linz
wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

Studien-Koordinator:

Priv.-Doz. Dr. Michael Mitterberger
Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Universitätsklinikum Salzburg, Univ. Klinik für Urologie und Andrologie,
Müllner Hauptstraße 48, 5020 Salzburg
m.mitterberger@salk.at

Studien-Koordinator:

Johannes Franke

Prüfärztin:

Univ. Prof. Dr. Manuela Schmidinger
Med. Universität Wien, Univ. Klinik für Innere Medizin I, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien
johannes.franke@meduniwien.ac.at

CA209-914: A Phase 3 Randomized Study Comparing Nivolumab and Ipilimumab Combination vs Placebo in Participants with Localized Renal Cell Carcinoma Who Underwent Radical or Partial Nephrectomy and Who Are at High Risk of Relapse

Studien-Koordinator:

Prim. Dr. Wolfgang Loidl

Ordensklinikum Linz, KH Barmherzige Schwestern, Abteilung für Urologie, Seilerstätte 4, 4010 Linz
wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

CLEAR: A Multicenter, Open-label, Randomized, Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Everolimus or Pembrolizumab Versus Sunitinib Alone in First-Line Treatment of Subjects with Advanced Renal Cell Carcinoma

Studien-Koordinator:

Prim. Dr. Wolfgang Loidl

Ordensklinikum Linz, KH Barmherzige Schwestern, Abteilung für Urologie, Seilerstätte 4, 4010 Linz
wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

TITAN RCC: A Phase II Single Arm Clinical Trial of a Tailored Immuno-Therapy Approach with Nivolumab in Subjects with Metastatic or Advanced Renal Cell Carcinoma

Studien-Koordinator:

Prim. Dr. Wolfgang Loidl

Ordensklinikum Linz, KH Barmherzige Schwestern, Abteilung für Urologie, Seilerstätte 4, 4010 Linz
wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

FRACTION-RCC: A Phase 2, Fast Real-Time Assessment of Combination Therapies in Immuno-Oncology Study in Participants with Advanced Renal Cell Carcinoma

Studien-Koordinator:

Prim. Dr. Wolfgang Loidl

Ordensklinikum Linz, KH Barmherzige Schwestern, Abteilung für Urologie, Seilerstätte 4, 4010 Linz
wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

An Open-Label, Randomized Phase 3 Study to Evaluate Enfortumab Vedotin vs Chemotherapy in Subjects with Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer (EV-301)

Studien-Koordinator:

Prim. Dr. Wolfgang Loidl

Ordensklinikum Linz, KH Barmherzige Schwestern, Abteilung für Urologie, Seilerstätte 4, 4010 Linz
wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

SCOPE: Non-Inventional Study to Evaluate the Influence of the Sequence in which Cabazitaxel is Applied on the Outcome of Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Treatment with Cabazitaxel

Studien-Koordinator:

OA Dr. Franz Stoiber

Salzkammergut-Klinikum Vöcklabruck, Abteilung für Urologie und Andrologie, Dr.-Wilhelm-Bock-Straße 1,
4840 Vöcklabruck
franz.stoiber@gespag.at

Studien-Koordinator:

DL Dr. Christoph Tinchon

LKH Hochsteiermark, Standort Leoben, Dept. für Hämato-Onkologie
Vordernberger Straße 42, 8700 Leoben
studien.onko@lkh-leoben.at

Talazoparib: A phase 2, open-label, 2-arm, response rate study of Talazoparib in men with DNA repair defects and metastatic castration-resistant prostate cancer who previously received Taxane-based chemotherapy and progressed on at least 1 novel hormonal agent (Enzalutamide and/or Abiraterone Acetate/Prednisone).

Studien-Koordinatoren:

Univ. Prof. Dr. Shahrokh Shariat, Univ. Prof. Dr. Gero Kramer
Univ. Klinik für Urologie, Med. Universität Wien, AKH Wien, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien
Kontakt Studiensekretariat: 01 / 40400-26110
E-Mail Study Nurse: dagmar.liebhart@meduniwien.ac.at

Studien-Koordinator:

Prim. Dr. Wolfgang Loidl
Ordensklinikum Linz, KH Barmherzige Schwestern, Abteilung für Urologie, Seilerstätte 4, 4010 Linz
wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

THOR_BLC3001: A Phase 3 study of Erdafitinib compared with Vinflunine or Docetaxel or Pembrolizumab in subjects with advanced urothelial cancer and selected FGFR gene aberrations.

Studien-Koordinatoren:

Univ. Prof. Dr. Shahrokh Shariat, Dr. Kilian Gust
Univ. Klinik für Urologie, Med. Universität Wien, AKH Wien, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien
Kontakt Studiensekretariat: 01 / 40400-54780
E-Mail Study Nurse: herbert.obermair@meduniwien.ac.at

Studien-Koordinator:

Prim. Dr. Wolfgang Loidl
Ordensklinikum Linz, KH Barmherzige Schwestern, Abteilung für Urologie, Seilerstätte 4, 4010 Linz
wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

BAY 19131 Rogaratinib Phase 1b,2: An international, multicenter, Phase 1b/2 study of rogaratinib in combination with atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with FGFR-positive locally advanced or metastatic urothelial carcinoma.

Studien-Koordinatoren:

Dr. Kilian Gust
Univ. Klinik für Urologie, Med. Universität Wien, AKH Wien, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien
Kontakt Studiensekretariat: 01 / 40400-54780
E-Mail Study Nurse: herbert.obermair@meduniwien.ac.at

Studien-Koordinator:

Prim. Dr. Wolfgang Loidl
Ordensklinikum Linz, KH Barmherzige Schwestern, Abteilung für Urologie, Seilerstätte 4, 4010 Linz
wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

BAY 17403 Rogaratinib Phase 2,3: Randomisierte, offene, multizentrische Phase 2/3 Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Rogaratinib (BAY 1163877) im Vergleich zu Chemotherapie bei Patienten mit FGFR-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom, die bereits mit platinhaltiger Chemotherapie behandelt wurden.

Studien-Koordinatoren:

Dr. Kilian Gust
Univ. Klinik für Urologie, Med. Universität Wien, AKH Wien, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien
Kontakt Studiensekretariat: 01 / 40400-54780
E-Mail Study Nurse: herbert.obermair@meduniwien.ac.at

Studien-Koordinator:

Prim. Dr. Wolfgang Loidl
Ordensklinikum Linz, KH Barmherzige Schwestern, Abteilung für Urologie, Seilerstätte 4, 4010 Linz
wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

PROTOMAC: Phase III randomized, open-label, multi-center, global study of Durvalumab and Bacillus Calmette-Guerin (BCG) administered as combination therapy versus BCG alone in high risk, BCG-naive non-muscle-invasive bladder cancer patients.

Studien-Koordinatoren:

Dr. Kilian Gust

Univ. Klinik für Urologie, Med. Universität Wien, AKH Wien, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien

Kontakt Studiensekretariat: 01 / 40400-54780

E-Mail Study Nurse: herbert.obermair@meduniwien.ac.at

Studien-Koordinator:

Prim. Dr. Wolfgang Loidl

Ordensklinikum Linz, KH Barmherzige Schwestern, Abteilung für Urologie, Seilerstätte 4, 4010 Linz

wolfgang.loidl@ordensklinikum.at

Fachkurzinformation zu Seite 21

▼ 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.

Bezeichnung des Arzneimittels: KEYTRUDA 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Qualitative und Quantitative Zusammensetzung:** KEYTRUDA 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 50 mg Pembrolizumab. Nach Rekonstitution enthält 1 ml Konzentrat 25 mg Pembrolizumab. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Eine Durchstechflasche mit 4 ml enthält 100 mg Pembrolizumab. Jeder ml des Konzentrats enthält 25 mg Pembrolizumab. Pembrolizumab ist ein humanisierter monoklonaler „anti-programmed cell death-1“ (PD-1)-Antikörper (IgG4/Kappa-Isotyp mit einer stabilisierenden Sequenzänderung in der Fc-Region), welcher mittels rekombinanter DNA-Technologie in Chinesischen-Hamster-Ovarialzellen („CHO-Zellen“) hergestellt wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** KEYTRUDA 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Polysorbat 80. KEYTRUDA 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsbereiche:** KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Erwachsenen angezeigt. KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] \geq 50 %) ohne EGFR- oder ALK-positive Tumormutationen bei Erwachsenen angezeigt. KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden NSCLC mit PD-L1 exprimierenden Tumoren (TPS \geq 1 %) nach vorheriger Chemotherapie bei Erwachsenen angezeigt. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben. KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) bei Erwachsenen nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und einer Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV), oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, angezeigt. KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erwachsenen, die nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeignet sind, angezeigt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit:** Frauen im gebärfähigen Alter: Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Pembrolizumab und noch mindestens vier Monate nach der letzten Dosis von Pembrolizumab eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. **Schwangerschaft:** Daten zur Anwendung von Pembrolizumab bei Schwangeren liegen nicht vor. Reproduktionsstudien bei Tieren wurden mit Pembrolizumab nicht durchgeführt; bei Modellen mit trächtigen Mäusen wurde jedoch gezeigt, dass die Blockierung des PD-L1-Signalwegs die feto-maternale Toleranz stört und zu einer Erhöhung der Abortrate führt. Diese Ergebnisse deuten auf ein potenzielles Risiko, dass die Gabe von Pembrolizumab während der Schwangerschaft, basierend auf dem Wirkmechanismus, eine fötale Beeinträchtigung, einschließlich erhöhter Abort- und Totgeburtensraten, verursachen kann. Es ist bekannt, dass humane Immunglobuline vom G4-Typ (IgG4) plazentagängig sind. Daher besteht die Möglichkeit, dass Pembrolizumab, als IgG4-Antikörper, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden kann. Pembrolizumab sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert eine Behandlung mit Pembrolizumab. **Stillzeit:** Es ist nicht bekannt, ob Pembrolizumab in die Muttermilch übergeht. Da Antikörper bekanntlich in die Muttermilch übergehen können, kann ein Risiko für das Neugeborene bzw. den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Eine Entscheidung muss darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, oder ob auf die Behandlung mit Pembrolizumab verzichtet werden soll / die Behandlung mit Pembrolizumab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Pembrolizumab für die stillende Patientin zu berücksichtigen. **Fertilität:** Es sind keine klinischen Daten über mögliche Auswirkungen von Pembrolizumab auf die Fertilität verfügbar. Bei einer 1-Monats- und einer 6-Monats-Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Affen wurden keine beachtenswerten Wirkungen auf männliche und weibliche Reproduktionsorgane beobachtet. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper. ATC-Code: L01XC18. **Inhaber der Zulassung:** Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, Vereinigtes Königreich. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** März 2018. Weitere Angaben zu Dosierung und Art der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Überdosierung, Pharmakologische Eigenschaften und Pharmazeutische Angaben sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.



Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen!

Wir möchten die Zusammenarbeit der urologischen Studienzentren in Österreich unterstützen und ersuchen um die Bekanntgabe der an Ihrer Abteilung aktuell laufenden Studientitel und der Kontaktperson.

Titel der Studie

Kontakt

Titel, Name: _____

Krankenhaus: _____

Abteilung: _____

E-Mail: _____

Studien-Nr.: _____ Datum: _____

Die laufenden Studientitel und der Name der Kontaktperson werden in den NÖGU – Nachrichten der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie veröffentlicht.

Redaktionsschluss:

Winterausgabe:

1. November

Sommerausgabe:

1. Mai

Bitte schicken oder faxen Sie dieses Formular an folgende Adresse:



MEDIZINISCHE TAGUNGEN UND PUBLIKATIONEN
MEDICAL CONVENTIONS AND PUBLICATIONS

Per Mail: office@vermed.at

Per Fax: 0316 / 42 60 71

Ist Courage noch ein Qualitätsbegriff in unserer Gesellschaft?

O. Zechner

Ich schreibe diesen Artikel auf Veranlassung und nach einer Idee eines der beiden Herausgeber dieses Journals, Eugen Plas.

Es mutet tatsächlich ein wenig skurril an, in einem Land wie dem unseren und speziell in Wien, einen Aufsatz über Courage zu schreiben. Gerade in dieser Stadt mit ihrer liebenswürdigen Legende, dem Bild ihrer weichen und wirklichkeitsscheuen Menschen, in die Vergangenheit verliebt und vor der rauen Gegenwart in die Illusion flüchtend – wie Hilde Spiel in ihrem Buch „Die Dämonie der Gemütlichkeit“ so treffend beschreibt.

Heimito v. Doderer, der wohl profundeste Kenner des „homo viennensis“ geht da wesentlich schärfer ins Gericht: „Diesen Kleinbürgern ist schlechthin alles zuzutrauen; vorn haben sie kein Gesicht und im Hinterkopf eine Mördergrube, oft auch ein von Bosheit tolles Affenhaus“.

Wissen sollte man in diesem Zusammenhang, dass Hilde Spiel während der NS-Zeit nach England emigriert war, während Doderer NSDAP-Mitglied der ersten Stunde war – möglicherweise haben die beiden verschiedene Typen der Wiener gemeint (diese Information verdanke ich Herbert Lackner – ehem. Chefredakteur des „Profil“).

Also in diesem Umfeld wollen wir uns dem Thema „Courage“ zuwenden.

Allgemeine Interpretation

Der Begriff, der aus dem Französischen kommt, bedeutet im Grunde „Mut“. Dies kann in unserer Gesellschaft nicht ausschließlich mit der Tapferkeit von z.B. Soldaten und der Bereitschaft zum Einsatz selbst des eigenen Lebens interpretiert werden, sondern soll vielmehr dahingehend gedeutet werden, seine Meinung gegebenenfalls auch gegen eine Mehrheit oder gegen den „Zeitgeist“ zu vertreten. Dazu ist natürlich unverzichtbare Voraussetzung, dass man überhaupt eine eige-

ne Meinung hat! Diese Meinung zu artikulieren und auch eine daraus resultierende Handlung umzusetzen sollte aber sinnvollerweise mit einer entsprechenden Geschicklichkeit und Umsicht verbunden sein. Anderenfalls wird das vermeintlich couragierte Auftreten wohl nur als reiner Oppositionsgeist interpretiert werden und somit wohl wenig erfolgreich sein.

Als klassisches Beispiel wird der Widerstand gegen die Politik eines autoritären Systems gesehen. Personen wie die Geschwister Scholl und Franz Jägerstätter sowie eine Reihe von anderen heldenhaften Personen haben ihren Widerstand gegen das verbrecherische Naziregime mit dem Leben bezahlt.

Bemerkenswerterweise wurde der höchste Orden der Habsburger-Monarchie, der „Militär-Maria-Theresien-Orden“ auch jenen Offizieren verliehen, die einem Befehl nicht Folge geleistet hatten, wenn dadurch allerdings das Militärgeschehen maßgeblich positiv beeinflusst wurde.



Univ. Prof. Dr. Othmar Zechner

Ebenso haben zahlreiche z.T. namentlich nicht bekannte Personen ungeheuren Mut bewiesen, indem sie verfolgte Personen vor den Schergen des Regimes versteckt hatten.

Aber auch andere, uns weitgehend Unbekannte Personen haben aus Überzeugung einen Befehl oder eine Anweisung missachtet und bewusst die Konsequenzen daraus gezogen.

Bemerkenswerterweise wurde der höchste Orden der Habsburger-Monarchie, der „Militär-Maria-Theresien-Orden“ auch jenen Offizieren verliehen, die einem Befehl nicht Folge geleistet hatten, wenn dadurch allerdings das Militärgeschehen maßgeblich positiv beeinflusst wurde.

All diesen Personen gebührt unsere allerhöchste Wertschätzung und ich verneige mich tief vor ihnen.

Ob man jenen Menschen, welche in den letzten Phasen des 2. Weltkrieges aus der Wehrmacht desertiert hatten und deshalb nach der Militärgerichtsbarkeit abgeurteilt wurden, in Form eines Denkmals gedenken sollte, kann ich persönlich hingegen nicht nachvollziehen.

Mut zur Veränderung

Gerade die zum Zeitpunkt der Niederschrift dieses Artikels ablaufende Diskussion über die Reformierung des Gesundheitssystems liefert ein anschauliches Beispiel, wie wenig ausgeprägt dieser Mut in unserem Lande ist.

Der von der Politik ausgesprochene Wunsch zur Reduzierung der Kassen-

systeme und Vereinfachung der Finanzierungsströme trifft auf erbitterten Widerstand der Institutionen und ihrer Interessenvertreter. Das war aber in unserem Lande nicht anders zu erwarten, da die Beharrungstendenz wohl immer schon eine der stärksten Kräfte war und ist. Wenn schon Veränderung dann nach dem „Floriani-Prinzip“ – bei jedem anderen, nur nicht bei mir!

Es wäre ein eindrucksvolles Beispiel von Courage, wenn Interessenvertreter die Interessen der Gruppe zugunsten des Gemeinwohls hintanstellen würden.

Es ist eigentlich ein peinliches Schauspiel, wenn Ärztekammerfunktionäre in den Chor der Gebietskrankenkassen und deren Funktionäre einstimmen, dass die medizinischen Probleme und deren Honorierung am allerbesten durch Institutionen vor Ort – also durch die Landeskassen und die jeweiligen Ärztekammern – gelöst werden können. Einer zentralen Steuerung durch eine Kasse wäre anscheinend eine derartige Expertise nicht zuzutrauen! (Hat man schon jemals etwas von Computern und Landesstellen gehört?)

Diese haltlose Argumentation in einem Land, dessen Einwohnerzahl lediglich die Hälfte einer internationalen Großstadt ausmacht, wird nicht wahrer, auch wenn sie noch so oft wiederholt wird. Warum wird auch in den Medien nicht klar transportiert, dass diesfalls manifeste Interessen der Länder, von Funktionären der Sozialpartner und der Ärztekammern dahinterstehen?

Pikanterweise haben sich diese Argumentation auch die Privatversicherungen zu Eigen gemacht. Sie verfügen zwar in den Bundesländern nicht über jeweils eigene Institutionen, sondern lediglich über Zweigstellen, was sie jedoch nicht hindert, mit den jeweiligen Ärztekammern eigene Honorare auszuhandeln.

Mit welchem stichhaltigen Argument wird eine Prostataoperation in Wien anders honoriert als in anderen Bundesländern? Der tatsächliche Aufwand und die entsprechende Honorierung sollten doch nicht vom ortsüblich gesprochenen Dialekt abhängen – oder?

Zum Zeitpunkt der Niederschrift dieses Artikels wissen wir noch nicht, ob die Regierung tatsächlich die Courage aufbringt, gegen eine massive Front der Widerstände aus allen(!) Parteilagern den ersten Schritt für eine zukunftsweisende Gesundheitsreform durchzusetzen.

Courage im Alltag

Schon seit Kant ist die Würde des Menschen eindeutig definiert und eine Gewichtung nach Geschlecht unzulässig. Daraus allerdings die Usancen des so genannten „genderns“ abzuleiten, finde ich persönlich nicht angebracht.

Wenn man bislang von den Einwohnern eines Landes sprach, so waren selbstverständlich auch die Angehörigen des weiblichen Geschlechts inkludiert. Nun ist man heutzutage angehalten, die Belegschaft eines Betriebes als „ArbeitnehmerInnen“ zu titulieren. Das so genannte „Binnen-I“ soll also insinuiert werden, dass beiderlei Geschlechter gemeint sind. Wird dieser Begriff aber in einer Rede oder einem Vortrag verwendet, so ist das „Binnen-I“ ja nicht ersichtlich, und beim reinen Zuhören könnte man ja meinen, dass ausschließlich die Damen damit gemeint wären.

Mit welchem stichhaltigen Argument wird eine Prostataoperation in Wien anders honoriert als in anderen Bundesländern? Der tatsächliche Aufwand und die entsprechende Honorierung sollten doch nicht vom ortsüblich gesprochenen Dialekt abhängen – oder?

Kurz und gut, ich lehne diese Sprachvorschrift als Verballhornung unserer schönen deutschen Sprache rundweg ab und werde sie auch nicht in meinen Elaboraten zur Anwendung bringen. Damit handle ich aber offensichtlich gegen den „Zeitgeist“.

Diese Meinung teilt offensichtlich auch

der Verteidigungsminister, der in seinem Wirkungsbereich das „Binnen-I“ nicht mehr zur Anwendung bringen lässt – und so meine ich, wohl auch die Mehrheit der Bevölkerung. Trotzdem hat diese, sicherlich nicht militärische Maßnahme, medial viel Staub aufgewirbelt.

Die Artikulation von Widerständen gegen den Zeitgeist erfordert manchmal schon ein Mindestmaß von Courage, wenn auch kein Schaden an Leib und Leben mehr droht. Allerdings läuft man gegebenenfalls Gefahr, einem so genannten „shitstorm“ in den digitalen Medien zu Opfer zu fallen.

Dem Zeitgeist zu opponieren, kann auch insofern erschwert werden, als dieser manchmal sehr rasch wechseln kann.

Ein Beispiel dafür ist der Umgang mit dem Migrantenproblem:

Hätte jemand im Jahre 2015 argumentiert, dass der unterlassene Schutz der Grenzen von Europa, aber auch unseres Landes unzulässig und mit potentiellen Gefahren verbunden ist, und man daher die Menschen nicht vorbehaltlos aufnehmen dürfte, so wäre er wohl in der damaligen Hochstimmung der „Willkommenskultur“ als hartherziger Rassist bezeichnet worden.

Demgegenüber werden jene Bürger, welche zum Teil mit Vehemenz für den Verbleib von Migranten mit gültig abgelehntem Asylbescheid kämpfen, heutzutage nicht selten als realitätsferne „linke Gutmenschen“ abqualifiziert.

Beide Vorgehensweisen haben damals wie auch heute Courage erfordert – allein, man sieht, wie schnell das Blatt der Meinung sich verändern kann.

In einem Artikel der renommierten Zeitschrift „Die Zeit“ (Nr. 20/2018) hat ein deutscher Allgemeinmediziner, der in einem Aufnahmezentrum an der Grenze zu Österreich arbeitet, berichtet, dass ein substantieller Wandel im Klientel der Flüchtlinge stattgefunden hat. Während 2015 tatsächlich verängstigte Menschen aus dem Nahen Osten völlig erschöpft nach zum Teil wochenlangem Wandering über Meer und Gebirge mit entsprechenden Verletzungen und Erkrankungen zu behandeln waren, so findet er heute vornehmlich Migranten aus Mittelasien vor, welche vorzugsweise mit dem Flugzeug in ein Schengenland gereist und gezielt nach Deutschland gekommen sind, dort um Asyl ansuchen und sich während des laufenden Verfahrens medizinisch betreuen lassen. Sie fordern nicht nur Zahnbehandlung, son-

dem sogar Gelenkersatz(!) ein und reagieren auf abschlägige Reaktionen nicht selten aggressiv! Aus den seinerzeit bedauernswerten Flüchtlingen sind nun nicht selten „Medizintouristen“ geworden. Bei abschlägigem Asylbescheid kommen sie zumindest in den Genuss einer erstklassigen Behandlung.

Der Mediziner wollte wohl aus Sorge um eventuelle Repressalien nicht seinen Namen nennen. Ich weiß nicht, was bei etwas Courage dagegengesprochen hätte, zumal ja auch unser Bundeskanzler eine ähnliche Argumentationslinie verfolgt.

Ein Feld, auf welchem Courage einen maßgeblichen Stellenwert einnehmen sollte, wäre die Politik – allein man wird diesen Wesenszug ebendort sehr selten finden. Interessen der Wirtschaft und solche der jeweiligen Parteien haben ungeteilten Vorrang.

Freie Meinungsäußerung sollte eigentlich ein Fanal demokratischen Parlamentarismus sein, dem steht jedoch der Clubzwang im Rahmen parlamentarischer Abstimmungen entgegen.

Und sollte jemand die Courage aufbringen und dem zuwiderhandeln, so sollte er/sie sich eines Zweitberufes sicher sein, denn der wählbare Listenplatz wird in der Folge nur mehr Illusion sein.

Zum Glück hat es jedoch immer schon leuchtende Beispiele couragierter Politiker wie **Vaclav Havel** gegeben, die unbeirrt ihrer persönlichen Überzeugung gefolgt sind.

Gerade in diesen Tagen, in welchen ich diesen Artikel schreibe wird uns anschaulich vorgeführt, wie der Mut zur Umsetzung politischer Überzeugungen zugunsten wirtschaftlicher Interessen ins Hintertreffen gerät. Trotz einheitlicher Versprechungen europäischer Spitzenpolitiker, am Atomdeal mit dem Iran festzuhalten, werden sie möglicherweise dem Druck aus den Wirtschaftslobbies ihrer jeweiligen Länder nicht standhalten können und dem ökonomischen Diktat aus den USA den Coteau nicht verweigern.

In manchen Ländern erfordert es schon erheblichen Mut, wenn Journalisten an objektiver Berichterstattung interessiert wären, welche allerdings den dortigen politischen Interessen zuwiderläuft. Es ist eigentlich bedrückend, wenn wir uns bewusst werden, dass nur in 9 Prozent der Länder eine so genannte „freie Presse“ oder medialer Informationstransport möglich ist! Wir brauchen dazu gar nicht weit über die Grenzen

*Was unserer
Gesellschaft – und nicht
nur der Medizin – auf
diesem Gebiet fehlt, ist
eine so genannte
„Risikointelligenz“!
Dies bedeutet den adä-
quaten Umgang mit
Risiken des Lebens –
das Wissen um
Ungewissheit und
Schicksal.*

unseres Landes hinausblicken. Und wir sollten mit Respekt daran denken, dass so manche Journalisten, auch in jüngster Zeit, ihre Motivation zur objektiven Berichterstattung mit dem Leben bezahlt haben!

Courage in der Medizin

Wenn wir in den Historienberichten unserer Profession blättern, so finden wir immer wieder Lobgesänge auf den Mut einzelner Ärzte, welche neue Operationsverfahren oder anderweitige Methoden eingesetzt haben. Vom Mut der Patienten, die sich, nicht wissend ob des Ausgangs dieser Manipulationen, diesen Verfahren unterzogen haben, ist in der Regel niemals die Sprache. Ich will damit darauf hinweisen, dass auch die Courage der Patienten Respekt verdient, dies umso mehr in der heutigen Zeit, wo eine umfassende und manchmal leider gnadenlos vorgebrachte Aufklärung gefordert wird. Wir wissen alle, dass manche Patienten nach Lektüre der Beipackzettel der verschriebenen Medikamente der Mut verlässt, diese überhaupt einzunehmen.

Man ist versucht zu postulieren: der einzige, der in der Medizin Courage benötigt, ist der Patient!

Der geschätzte Leser weiß natürlich, dass dies nicht zutreffend ist, denn zur Entwicklung und Umsetzung neuer oder spezieller Arten der Heilbehandlung hat

es schon seit Jahrtausenden auch des Mutes der damit befassten Ärzte bedurft. Aber wie bereits eingangs erwähnt, gehört zu einer sinngebenden Courage auch Umsicht und Verantwortungsbewusstsein.

Wie viele Ärzte gab es in der Vergangenheit und gibt es heute, die dem Patienten gegenüber eingestehen, dass in der Umsetzung einer neuen, so genannten „bahnbrechenden“ Methode die Erfahrung über den Langzeitverlauf im Gesamten, aber speziell in der eigenen Abteilung fehlt. Diese Diskussion, welche zwangsläufig ein Manko über das Wissen von Risiken entlarvt, wird noch erschwert, wenn vom Patienten selbst, nach meist unzureichender Information aus dem Internet, der Wunsch nach dem Einsatz der „neuen“ Methode verlangt wird!

Was unserer Gesellschaft – und nicht nur der Medizin – auf diesem Gebiet fehlt, ist eine so genannte „**Risikointelligenz**“! Dies bedeutet den adäquaten Umgang mit Risiken des Lebens – das Wissen um Ungewissheit und Schicksal. Dieses Wissen ist überhaupt kein Faktor mehr in unserem Bildungssystem und dieser Mangel hat demzufolge weitreichenden Einfluss auf alle Lebensbereiche.

Unsere Gesellschaft vermeint dank des Einsatzes moderner Techniken ein Höchstmaß an Sicherheit garantiert zu haben. Die uns seit Menschengedenken begleitende Unsicherheit der Zukunft durch das Eintreten unvorhersehbarer Einflüsse scheint die Mehrzahl der Menschen unserer Zivilisation erfolgreich verdrängt zu haben. Umso größer ist dann die Enttäuschung, wenn der Ausgang den Erwartungen nicht entspricht, und wird gegebenenfalls gerichtlich eingeklagt. Technischer Fortschritt allein garantiert ebenso wenig ein humanistisches Umfeld wie ökonomische Prosperität.

Gerade in der Medizin ist manchmal ein gerüttelt Maß an Courage erforderlich, dem Patienten ehrlich einen Mangel an Erfahrung mit einer neuen Methode einzugestehen, denn man könnte ja den Patienten verlieren! Dies nagt bei manchen Kollegen am Selbstwertgefühl. Verstärkt wird dieser eigentlich fehlerhafte Umgang mit Patienten durch eine Entwicklung in unserer Profession, in welcher das Einzelschicksal des Kranken gegenüber der Zahl der „abgearbeiteten“ Fälle in den Hintergrund tritt.

Veranschaulicht wird dies durch die Präsentationen in Vorträgen und

Publikationen, in welchen die Fallzahlen den primären Rang einnehmen und somit auf das Prestige der Abteilung reflektieren. Eine Kasuistik wird meistens abschätzig belächelt, obwohl manchmal durchaus wertvolle Information enthalten sein kann. Die erfolgreichen Verläufe großer Kontingente werden selbstverständlich präsentiert, die Misserfolge sind ein mehr oder weniger großer Prozentsatz – und doch steht hinter jeder Zahl eine Fülle von Einzelschicksalen! Wer von uns hat jemals in der Aufklärung den Prozentsatz der Misserfolge erwähnt? Dies sollte keinesfalls ein Aufruf zur Verunsicherung von Patienten sein, vielmehr – in verständnisvoller Weise vorgebracht – ein Hinweis auf die Unsicherheit und die Risiken, welche noch immer unserem Handeln immanent sind.

Ehrlicherweise müssen wir uns eingestehen, dass eine „Dehumanisierung“ des Medizinbetriebes Platz gegriffen hat.

Haque und **Waytz** haben mehrere Faktoren identifiziert, deren sich die meisten Kollegen im Routinebetrieb gar nicht mehr bewusst sind: z.B. die „Ent-Individualisierung“ (der Patient wird nicht mehr als Individuum sondern als Teil einer Masse von Kranken wahrgenommen), eine „beeinträchtigte Entscheidungs- und Handlungsfähigkeit“ (der Patient wird manchmal als tendenziell unmündig betrachtet), und es besteht eine „Ungleichheit“ (ein Machtgefälle zwischen Arzt und Patienten). Dadurch folgt ein „Schwund an Empathie“ sowie eine „moralische Gleichgültigkeit“.

Ich persönlich bin nicht geneigt, diese Faktoren global der heutigen Ärzteschaft zu unterstellen, gleichwohl Empathie mit den kranken Menschen im modernen Gesundheitswesen wohl nicht mehr allzu häufig anzutreffen ist.

Somit gehört wohl Courage dazu, den Menschen in uns selbst wieder zu entdecken, um Verständnis für die Ängste und Nöte der Patienten aufzubringen, die sich und ihr Schicksal uns anvertrauen und vor allem Zeit, ihnen zuzuhören! Gerade an dieser Zeit fehlt es an allen Enden und Ecken – und wer hat den Mut, diese einzufordern?

Es bedarf allerdings nach wie vor eines gewissen Mutes, sich mit dem Patienten und gegebenenfalls seinen Angehörigen in einen ehrlichen Diskurs über ein möglicherweise fatales Schicksal einzulassen. Mit dieser Notwendigkeit sind wir in der heutigen Zeit eher häufiger als früher konfrontiert, da wir durch die zuneh-

mende Alterung der Klientel vermehrt (mehr oder weniger dementen) Patienten gegenüberstehen, die nicht nur an manifesten, organischen Erkrankungen leiden, sondern denen zunehmend kognitive Fähigkeiten abhandengekommen sind. Die Auseinandersetzung mit solchen Patienten erfordert einen Mehraufwand an Zeit und Geduld. Es kann diesfalls schon schwierig werden, eine entsprechende Empathie nicht zu verlieren und dem Faktor der „Ungleichheit“ nicht ungebühernd Raum zu geben.

Aber auch innerhalb des Milieus einer Abteilung treten nicht selten Mängel an Courage zutage. Meine Generation ist noch im Rahmen eines autoritären Hierarchiegefüges aufgewachsen. Darin gab es klare Anweisungs- und Verantwortungsrichtlinien. Kritik oder Widersprüche waren nicht gerne gesehen. Heutzutage wird eine so genannte „flache Hierarchie“ bevorzugt. Beide Systeme haben Vor- und Nachteile, auf welche ich hierorts nicht eingehen möchte.

Optimalerweise sollte von Seiten des Vorgesetzten eine freie Meinungsäußerung mit positiver Kritik aus dem Team gefördert werden, andererseits sollte diese von den Mitarbeitern fachlich fundiert und keineswegs von purem Oppositionsgeist geprägt sein. Es ist allerdings nicht so einfach und erfordert

Optimalerweise sollte von Seiten des Vorgesetzten eine freie Meinungsäußerung mit positiver Kritik aus dem Team gefördert werden, andererseits sollte diese von den Mitarbeitern fachlich fundiert und keineswegs von purem Oppositionsgeist geprägt sein.

von allen Beteiligten eine konstruktive Motivation, um ein solch kreatives und kultiviertes Diskussionsklima zu etablieren.

Außerdem sollte an den Kliniken und Abteilungen unter den Mitarbeitern der Mut gefördert werden, Überlastung bzw. das Gefühl der Überforderung frühzeitig artikulieren zu können, um dem heutzutage leider immer häufiger auftretenden „burn out“ vorzubeugen, aber letztlich auch Schaden am Patienten abzuwenden. Es gehört zweifelsfrei Courage dazu, das Gefühl einer fachlichen oder empathischen Inkompetenz einzugestehen. Von den Vorgesetzten muss diesfalls selbstverständlich außer der notwendigen Hilfestellung auch Verständnis und Supervision erwartet werden. Der Nutzen, welcher aus dieser Vorgangsweise gezogen wird übersteigt das passagere (und unangebrachte) Gefühl der Unzulänglichkeit bei weitem!

In Zusammenschau dieser Überlegungen sollten leitende Ärzte dazu angehalten werden, an ihren Abteilungen ein Klima der kultivierten Meinungsäußerungen zu pflegen und speziell jüngere Kollegen zu motivieren, sich auf einen ehrlichen und empathischen Diskurs mit verängstigten und ob ihrer Zukunft verunsicherten Patienten einzulassen. Von ihnen selbst sollte allerdings auch ein vorbildhaftes Verhalten gegenüber vorgesetzten Dienststellen eingefordert werden, indem sie sich nicht nur willfährig zeigen, sondern schonungslos eventuelle Mängel an personellen, zeitlichen und administrativen Ressourcen aufzeigen und auf deren Behebung mit Nachdruck bestehen, auch wenn ihnen die Missgunst eben dieser Stellen gewiss ist.

Courage für die Zukunft

Es sollte uns eigentlich bewusst sein, in welchem ausgeprägtem Maße wir uns freiwillig den Algorithmen unserer digitalen Apparate unterwerfen, ohne zu bemerken, in welchem Ausmaß unser Leben gesteuert, berechnet und bewertet wird. Es wundert mich immer wieder, dass anscheinend intelligente Menschen über so genannte „accounts“ bei Twitter oder Facebook nicht nur ihre private Meinung, sondern gleich ihr Privatleben einer Masse von Individuen vermitteln, welche sie überhaupt nicht kennen und mit denen sie wahrscheinlich persönlich kaum ein Wort wechseln würden! Der Philosoph **Konrad Paul Liessmann** weist darauf hin, dass von manchen Vordenkern im Silicon Valley propagiert

würde, dass die Demokratie obsolet wäre und durch die Herrschaft der Algorithmen ersetzt werden sollte! Wollen wir uns tatsächlich sehenden Auges einer solchen Entwicklung aussetzen?

Es erfordert keinen Mut, anonym in diesen digitalen Medien haltlose Kritik und würdelose Beschimpfungen zu publizieren. Hingegen stellt es wahrscheinlich schon für eine Vielzahl an Menschen eine mutige Handlung dar, sich zumindest zeitweise aus dieser digitalen Wolke auszuklinken, das Smartphone ausgeschaltet beiseite zu legen und z.B. ein gutes Buch zu lesen oder über den Sinn des eigenen Lebens und der Wertigkeit der eigenen Handlungen zu reflektieren.

Der Soziologe **Harald Welzer** sieht in der Digitalisierung unserer Lebensbereiche „Übergangszonen ins Totalitäre“. Sollte das tatsächlich zutreffen, so meine ich, dass wir uns dieser „smarten Diktatur“ nicht widerstandslos unterwerfen sollten.

Ich würde es heute als eine couragierte Vorgangsweise schätzen, sich auf allen Gebieten unserer Berufsausübung aber

auch unseres Lebens, nicht umgehend und vorbehaltlos auf Trends des Zeitgeistes einzulassen. Eine initiale Portion an gesunder Skepsis ist nicht selten – auch in der Medizin – ein Garant zum Schutz vor späterer Enttäuschung. Aber wie so häufig in unser aller Leben erfordert der Verzicht manchmal mehr an Mut als die kritiklose Akklamation.

Ich möchte diesen Artikel mit einer Parabel aus den „Brüdern Karamasow“ von **Fjodor Dostojewski** beenden, in welcher erzählt wird, Jesus wäre in der Zeit der Inquisition zur Erde zurückgekehrt, um in Seiner Art Heil zu bringen und Gutes zu tun. Schon bald wäre Er als Aufrührer verhaftet und zum Tode auf dem Scheiterhaufen verurteilt worden. In der Nacht besucht Ihn der Großinquisitor und erklärt Ihm, Er hätte sich geirrt, der Mensch sei für die Freiheit und Zuwendung zum anderen nicht geeignet.

Wenn wir den Siegeszug der Populisten und Nationalisten in Ungarn, Polen, neuerdings auch in Italien, aber vor allem in den USA betrachten, so droht ein fundamentaler Paradigmenwechsel das politi-

sche Weltbild aus den Angeln zu heben.

Besonders der derzeitige amerikanische Präsident, offenbar maßgeblich beeinflusst von einer Denkschmiede aus der Kleinstadt Claremont, die sich den ultranationalistischen Ideen des verstorbenen Philosophen **Leo Strauss** verschrieben hat, stellt für unser humanistisches Weltbild eine enorme Gefahr dar. Denn wenn „soft law“ durch „hard power“ verdrängt werden sollte, so bedeutet dies nichts anderes als einen Rückfall in jene Ägiden, wo nur das Recht des Stärkeren gegolten hat.

Sollte sich diese Weltanschauung der maßlosen Egozentrik durchsetzen, so wird es nicht reichen, nur in den Schulen und Amtsräumen Kruzifixe aufzuhängen, sondern diesfalls wird auf allen Ebenen der Gesellschaft, von den politischen Eliten bis zum einzelnen Individuum eine gehörige Portion Courage vonnöten sein, um Widerstand zu leisten, damit die so mühsam errungenen Fortschritte in Humanismus und Solidarität nicht wiederum verloren gehen.

O. Zechner

FORTBILDUNGSTAGUNG
der Österreichischen Gesellschaft für

UROLOGIE UND ANDROLOGIE

mit Jahreshauptversammlung der ÖGU



© voestalpine Stahlwelt GmbH

VOESTALPINE STAHLWELT LINZ | 09.–10. November 2018

Veranstalter:

Fortbildungskommission der Österreichischen
Gesellschaft für Urologie und Andrologie

Wissenschaftliches Programm:

Primar Univ.-Prof. Dr. Steffen Krause
Vorstand der Klinik für Urologie und Andrologie
Kepler Universitätsklinikum GmbH

Gesamtorganisation:

ghost.company | **convention.group**
2380 Perchtoldsdorf | Donauwörther Straße 12/1
T: +43 1 869 21 23 518 | F: +43 1 869 21 23 510
office@conventiongroup.at | www.conventiongroup.at

Anmeldung & Information:

www.conventiongroup.at/uro



Österreichische Gesellschaft
für Urologie und Andrologie



Berufsverband
der österreichischen Urologen

Think out of the Box II

OP-WORKSHOP:

Ikea für den Urologen – Basteln für Fortgeschrittene

Urologische Instrumentenkunde
C. Riedl, Baden-Mödling

VORTRÄGE:

Die Aufschneider

Geheimnisse aus der Tiefe
M. Huber, Y. Grin, Wien

Criminal gene investigation

Wann zur genetischen Abklärung? (Onkologie, Andrologie)
K. Rötzer, Wien

Resident's evil

Unerwartete Bekannte – Viren im Sperma
F.X. Heinz, Wien

Das PET-Ding

Verschiedenen PET-Tracer und deren Einsatz
A. Haug, Wien

Die neue Liebesunordnung

*Kettenbeziehungen, Sexualisierung des Alltags,
widersprüchliche Liebeswelt*
G. Senger, Wien

Recht ist nicht Gerechtigkeit

Klagen in der Urologie, urologische Gutachten
M. Rauchenwald, Wien

Kann Politik gesund sein?

Impulsvortrag und Diskussion
P. Rendi-Wagner, Wien

Wann?

Freitag, 7. September 2018

OP-Workshop um 13:30

Vorträge ab 15:00 bis 19:00

Wo?

Hanusch Krankenhaus,
Heinrich-Collin-Straße 30, 1140 Wien
Speisesaal im Versorgungsgebäude

Kostenpflichtige Parkplätze stehen zur Verfügung

Teilnahmegebühr:

AssistenzärztInnen: € 50,-
FachärztInnen: € 80,-
StudentInnen: € 25,-

Bankverbindung:

Kontoinhaber: AK AssistenzärztInnen der ÖGU
IBAN: AT97 1200 0100 0717 7057, BIC: BKAUATWW

Anmeldung und weitere Informationen unter:

www.young-urology.at

**Diese Veranstaltung wird für das Diplom-
Fortbildungsprogramm (DFP) der
Österreichischen Ärztekammer approbiert.**

**THINK
OUT OF
THE
BOX**

ICH KANN DAS MEHR SEHEN!

**Was passiert, wenn Urologen
über den Tellerrand blicken.**



Freitag, 7. 9. 2018

Hanusch-Krankenhaus Wien

Anmeldung unter

www.young-urology.at

Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für Urogynäkologie und rekonstruktive Beckenbodenchirurgie

AUB JAHRESTAGUNG 2018

16.–17. November 2018
Falkensteiner Hotel & Asia Spa Leoben



Tagungspräsident:

Prim. Priv.-Doz. Dr. Thomas Aigmüller

Abt. für Gynäkologie und Geburtshilfe
LKH Hochsteiermark – Standort Leoben
www.urogyn.at

Gesamtorganisation:

ghost.com company

convention.group

2380 Perchtoldsdorf | Donauwörther Straße 12/1
T: +43 1 869 21 23 512 | www.conventiongroup.at

5. 10. 2018, Wr. Neustadt

Urodynamikintensivseminar

Ort: LKH Wr. Neustadt
Veranstalter: AK für Blasenfunktionsstörungen der ÖGU
Anmeldung: reinhard.kastenberger@gmx.at
Teilnehmerzahl: 20
Teilnehmergebühr: Assistenzärzte: € 150,-; Fachärzte: € 250,-

Vorträge (9.00-12.30 Uhr):

- Wann braucht der Patient eine Urodynamik (M. Haydter)
- Terminologie, Ablauf, „Was fragt der Patient“, Vorbefunde?! Befundungsraster (M. Kuglitsch)
- Wann und warum (Video-)Urodynamik bei Patienten mit LUTS und relevanten neurologischen Erkrankungen (St. Madersbacher)
- Untersuchungsmethoden bei kindlichen Blasenfunktionsstörungen (H.C. Klingler)

„Hands on Urodynamik“ (13.30-16.30)

Geplant sind 3 Stationen, die in 3 Gruppen aufgeteilt absolviert werden – eine invasive Live-Urodynamik mit Patient, eine Station nicht invasive Urodynamik (v.a. Uroflowmetrie + Beckenboden EMG), ebenfalls mit Patient und eine Station zur genauen technischen Erläuterung eines Urodynamikmessplatzes

15.-16. 11. 2018, Innsbruck
2. Translational Science Meeting

Veranstalter: Med. Universität Innsbruck (Univ. Klinik für Urologie und Univ. Klinik für Innere Medizin, Klin. Abt. für Hämatologie und Onkologie)
Information: www.translational-science-meeting.at

21.-22. 9. 2018, Lienz
Update Onkologie – Der onkologische Patient im Wandel der Zeit
www.forum-onkologie.at

26.-29. 9. 2018, Düsseldorf, D
70. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)
www.urologenportal.de

12. 10. 2018
1. Kongress der Österreichischen Gesellschaft für Roboterchirurgie
www.urocampus.at

13.-14. 12. 2018, Hall in Tirol
Minimally Invasive Percutaneous Stone Therapy Clinical Workshop
www.urocampus.at



Preisträger des diesjährigen Occursus stehen fest

„Talking in Symbols“, Studie eSMART, Verein PAN Austria und Leitlinie des Instituts für Pflegewissenschaften ausgezeichnet

Anlässlich der Frühjahrstagung der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (OeGHO) wurde dieses Jahr zum dritten Mal der „Occursus – Anerkennungs- und Förderpreis für Kommunikation in der Onkologie“ vergeben. Der Preis der OeGHO, der vom Pharmaunternehmen Janssen gesponsert wird, stellt die Kommunikation mit Krebspatienten sowie deren Angehörigen in den Mittelpunkt. Preisträger in zwei Kategorien durften sich über insgesamt 19.000 Euro Preisgeld freuen.

Der diesjährige Förderpreis ging an „Talking in Symbols“, ein nonverbales Kommunikationstool der Österreichischen-Kinder-Krebs-Hilfe. Mit dem Anerkennungspreis wurden der Verein PAN Austria, der krebserkrankte Jugendliche und junge Erwachsene begleitet, die telemedizinische Studie eSMART, die eine Software am Smartphone zur Betreuung von Krebspatienten während der Chemotherapie evaluiert, und die Entwicklung einer Leitlinie des Instituts für Pflegewissenschaften ausgezeichnet.

Eigene Sitzung zum Occursus im Rahmen der OeGHO Frühjahrstagung

Bei einer eigenen Sitzung im Rahmen der Tagung präsentierten zudem Preisträger vergangener Jahre ihre Projekte den Besuchern der OeGHO Frühjahrstagung, Einreichern der vergangenen Jahre und Interessierten. Dazu Walter Voitl-Bliem, Geschäftsführer der OeGHO: „Wir wollen mit dem Occursus nicht nur dazu anregen, sich mit dem Thema Kommunikation in der Onkologie auseinander-

zusetzen, sondern auch eine Plattform und ein Netzwerk schaffen, das es den Beteiligten ermöglicht, sich untereinander auszutauschen und voneinander zu lernen. Einreicher, Interessierte und Preisträger im Rahmen der Frühjahrstagung zusammen zu bringen war dazu ein erster Schritt, den Austausch zu fördern.“

Förderpreis Occursus 2018: „Talking in Symbols“



V.l.n.r.: Prim. Univ.-Prof. Dr. Andreas Petzer, Präsident der OeGHO; Mag. Dr. Ulrike Leiss, MedUni Wien; Willi Dibon, Präsident der Österreichischen Kinder-Krebs-Hilfe; Dr. Wolfgang Tüchler, Geschäftsführer Janssen-Cilag Pharma GmbH; Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Eisterer, Tagungspräsident der OeGHO Frühjahrstagung

Mit dem diesjährigen Förderpreis, der die Umsetzung einer Projektidee mit bis zu 10.000 Euro unterstützt, wurde „Talking in Symbols“ der Österreichischen-Kinder-Krebs-Hilfe ausgezeichnet. Mit Bildkarten soll ein Tool geschaffen werden, das die Kommunikation mit Patienten und Angehörigen nicht-deutscher Muttersprache im Klinikalltag erheblich erleichtert. Durch die Gestaltung als Pocketbook können die Karten

einfach mitgenommen werden, Einsatz sollen sie sowohl im medizinischen, pflegerischen als auch im psychosozialen Bereich finden.

Preisträger Kategorie Anerkennungspreis 2018

In der Kategorie „Anerkennungspreis“ wurden drei bereits laufende Projekte mit je 3.000 Euro ausgezeichnet – darunter auch wieder ein Laienprojekt, also ein Projekt einer Person, die beruflich nicht mit dem Thema Onkologie befasst ist:

Laienprojekt: Verein PAN-Austria



V.l.n.r.: Prim. Univ.-Prof. Dr. Andreas Petzer, Präsident der OeGHO; Dr. Wolfgang Tüchler, Geschäftsführer Janssen-Cilag Pharma GmbH; Mag. Natalija Frank, Gründerin und Geschäftsführerin Verein PAN; Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Eisterer, Tagungspräsident der OeGHO Frühjahrstagung

Patienten fühlen sich mit der Diagnose Krebs oft allein gelassen und mit den anstehenden Entscheidungen häufig überfordert. Eine besondere Herausforderung stellt die Diagnose aber für krebserkrankte Jugendliche und junge Erwachsene (sogenannte „adolescents

Produkte / Neuheiten

and young adults“ – AYAs) dar. Denn sie kommt zu einem Zeitpunkt im Leben, in dem junge Menschen ihre Individualität entfalten möchten und mit ihren Wünschen nach Unabhängigkeit, Selbstbestimmung und Eigenverantwortung beschäftigt sind. Doch die Krebsbehandlung bewirkt einschneidende Veränderungen in der Schule oder bei der Ausbildung, bei Beruf und Karriereplanung, in der Beziehung zu Freunden, in der Partnerschaft und Sexualität. Es braucht daher maßgeschneiderte Hilfe und bedürfnisorientierte Versorgung, die der gemeinnützige, internationale Verein PAN zur Verfügung stellt.

Telemedizinische Studie eSMART; Medizinische Universität Wien



V.l.n.r.: Prim. Univ.-Prof. Dr. Andreas Petzer, Präsident der OeGHO; Simone Lubowitzki, MA (Projektmitarbeiterin eSMART); Dr. Wolfgang Tüchler, Geschäftsführer Janssen-Cilag Pharma GmbH; Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Eisterer, Tagungspräsident der OeGHO Frühjahrstagung

Das Anliegen der multinationalen telemedizinischen Studie eSMART ist es, Kurz- und Langzeiteffekte des Advanced Symptom Management Systems (ASyMS), einer Software auf einem Smartphone, zu erfassen. Durch ASyMS können auch Patienten in strukturschwachen Regio-

nen eine optimale maßgeschneiderte Betreuung während der Chemotherapie erhalten. Dies umfasst eine Früherkennung und Reduktion von symptomatischen Belastungen während und nach der Chemotherapie, eine Erhöhung der Lebensqualität, eine Förderung der Arzt-Patienten-Kommunikation sowie eine Erhöhung der Adhärenz. eSMART ist damit ein bahnbrechendes Forschungsprojekt, das die Krebsbehandlung revolutionieren und die Kosten im Gesundheitswesen signifikant senken kann, indem es medizinischem Personal in der Krebsbehandlung ermöglicht, Patienten per Smartphone (ASyMS Software) zu unterstützen.

Entwicklung einer evidenzbasierten Leitlinie; Institut für Pflegewissenschaften, Universität Wien



V.l.n.r.: Prim. Univ.-Prof. Dr. Andreas Petzer, Präsident der OeGHO; Dr. Wolfgang Tüchler, Geschäftsführer Janssen-Cilag Pharma GmbH; Christine Németh, Pflegedirektion AKH Wien (Projektmitarbeiterin Leitlinie zum Symptommanagement bei KrebspatientInnen); Prim. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Eisterer, Tagungspräsident der OeGHO Frühjahrstagung

Bei onkologischen Erkrankungen verursachen die Diagnose und Behandlung, wie auch die Spät- und Langzeitfolgen vielfältige körperliche und psychische

Symptome. Diese Symptome und die damit einhergehende Belastung können jedoch im Rahmen eines umfassenden Symptom-Managements vorgebeugt, verzögert und reduziert werden. Wichtige Grundlage hierfür bildet eine evidenzbasierte Leitlinie. Das Institut für Pflegewissenschaften entwickelte daher eine Leitlinie mit Empfehlungen zum Management der angeführten Symptome bei Menschen mit onkologischen Erkrankungen. Sie bezieht sich darauf, wie diese Symptome erkannt, eingeschätzt, vermieden, behandelt und evaluiert werden können. Durch darin enthaltene konkrete, praxisbezogene präventive und kurative Strategien wird nicht nur die Kommunikation zwischen Behandlern und Patienten gefördert, sondern auch innerhalb des Behandlungsteams.

Occursus 2019: Einreichungen ab Herbst 2018 möglich

„Wir haben mit dem Occursus einen Preis geschaffen, der mehr Bewusstsein für das Thema Kommunikation in der Onkologie schaffen soll. Nach drei Jahren sehen wir, wie viele unterschiedliche Herangehensweisen an das Thema möglich sind und wollen auch weiterhin dazu beitragen, diese Projekte vor den Vorhang zu holen, zu unterstützen und zu fördern“, so Dr. Wolfgang Tüchler, Geschäftsführer der Janssen-Cilag Pharma GmbH. Einreichungen für den Occursus 2019 sind daher ab Herbst 2018 auf www.occursus.at möglich. Inspirieren lassen können sich potenzielle Einreicher von den Preisträger-Projekten und eingereichten Projekten der letzten Jahre unter www.occursus.at.

Inkontan® (Trospiumchlorid)

Behandlung der überaktiven Blase bei Multimedikation – einfach und effektiv

Blasenfunktionsstörungen treten im Alter vermehrt auf und bedeuten für die betroffenen Patienten mit alterstypischer Morbidität und Polypharmazie eine zusätzliche massive Einschränkung der Lebensqualität. Dennoch muss die Behandlung der überaktiven Blase (overactive bladder, OAB) in diesem sensiblen Patientenkollektiv nicht kompliziert sein: Unretardiertes Trospiumchlorid stellt als einziges nicht ZNS-gängiges Anticholinergikum mit rascher Anflutung, flexibler Dosierung und ohne CYP-vermittelte Interaktionen die ideale Therapieoption für ältere Patienten mit OAB dar.

Blasenfunktionsstörungen bei älteren Patienten

Blasenfunktionsstörungen als komplexe Folge verschiedener zugrunde liegender alters- und krankheitsbedingter Faktoren sind ein häufiges Problem geriatrischer Patienten. Etwa jeder fünfte Mann über 50 und jede dritte Frau über 60 Jahre ist betroffen. In Österreich leiden rund 1 Million Menschen an unterschiedlichen Formen der OAB, jedoch sprechen die meisten Betroffenen aus Angst vor Stigmatisierung nicht offen über ihre Beschwerden. Als Leitsymptom für eine überaktive Blase gilt der imperative Harndrang (mit oder ohne Inkontinenz), begleitet von Pollakisurie (meist ≥ 8 Miktionen / 24 h bei normaler Harnmenge) und Nykturie (häufiges nächtliches Aufwachen durch Harndrang und Blasenentleerung) [1]. Für die Patienten bedeutet eine Störung der Blasenspeicherefunktion eine zusätzliche Belastung und eine drastische Beeinträchtigung der Lebensqualität [2]. Bei betagten, möglicherweise multimorbiden Patienten führt die OAB nachweislich zu geistigem Abbau, sozialer Vereinsamung, Infektanfälligkeit sowie zu einer deutlich erhöhten Sturzgefahr. Fazit: Symptome der überaktiven Blase gehören multimodal abgeklärt und behandelt. Mit einer adäquaten Therapie können auch bei älteren Patienten ausgezeichnete Erfolge erzielt werden.



Herausforderung Nebenwirkungsmanagement bei Multimedikation

Zur medikamentösen Behandlung der überaktiven Blase kommen in erster Linie Antimuskarinika und Beta3-Adrenozeptor-Agonisten zum Einsatz. Die gebräuchlichen Substanzen weisen in Bezug auf Molekülstruktur, Metabolismus und Pharmakodynamik erhebliche Unterschiede auf, die mit charakteristischen Nebenwirkungen an verschiedenen Organsystemen und Wechselwirkungen mit anderen Substanzen einhergehen können [3,4].

Für den behandelnden Arzt stellen die Sensibilität sowie eine bestehende Multimedikation älterer Patienten eine Herausforderung bei der Therapiewahl dar: Weder die medikamentös stabilisierten altersbedingten Beschwerden, wie z.B. Bluthochdruck, Diabetes und/oder neurologische Erkrankungen, noch geriatrische Symptome sollten durch eine zusätzliche Therapie zur Besserung der OAB-Symptomatik aus dem Gleichgewicht geraten. Lange Halbwertszeiten bei retardierten Präparaten erschweren eine bedarfsgerechte Dosierung, erhöhen das Risiko von Arzneimittelinteraktionen und die Reaktionszeit beim Auftreten von Nebenwirkungen. ZNS-gängige Antimuskarinika können eine Reihe zentralnervöser Nebenwirkungen hervorrufen (Schlafstörungen, Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, Gedäch-

nisstörungen, Verwirrheitszustände u.a.), die bei betagten Patienten gravierende Auswirkungen mit sich bringen bzw. als altersbedingte Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit fehlinterpretiert werden können [4-8].

Aufgrund seiner hydrophilen Struktur und besonderen Pharmakodynamik stellt unretardiertes Trospiumchlorid eine einfache, flexible, neben- und wechselwirkungsarme Therapieoption zur Behandlung von Blasenfunktionsstörungen bei älteren Patienten dar.

Die ideale Therapie der überaktiven Blase beim älteren Patienten

Die Behandlung mit unretardiertem Trospiumchlorid bietet bei diesem sensiblen Patientenkollektiv besondere Vorteile:

- **Stopp an der Blut-Hirn Schranke**
Patienten, die mitunter eine Reihe von Pharmaka mit zentralnervöser Wirkung/Nebenwirkung parallel einnehmen, brauchen eine OAB Therapie ohne gravierende ZNS-Nebenwirkungen. Im Gegensatz zu allen anderen Anticholinergika kann Trospiumchlorid dank seiner hydrophilen Eigenschaften die Blut-Hirn-Schranke (BHS) kaum passieren. Somit sind mit Trospiumchlorid keine zentralnervösen Effekte zu befürchten.

Produkte / Neuheiten

- **Keine CYP-vermittelten Interaktionen**

Die Vermeidung metabolischer Wechselwirkungen ist bei älteren Patienten mit bestehender Polypharmazie von besonderer Bedeutung. Aufgrund der renalen Elimination sind mit Trospiumchlorid keine Cytochrom-vermittelten Interaktionen zu erwarten. Dies erleichtert die Kombination mit anderen Wirkstoffen im klinischen Alltag.

- **Starke Wirkung + rasche Anflutung**

Ein gutes Nebenwirkungsprofil und spürbare Wirksamkeit erhöhen die Compliance. Die hohe Wirksamkeit von Trospiumchlorid in der Behandlung der OAB wurde in klinischen Studien nachgewiesen [4,9]. Im Vergleich mit anderen Substanzen zur Behandlung der OAB weist Trospiumchlorid ein besonders günstiges Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil auf.

- **Flexible Dosierung**

Die kurze Halbwertszeit ermöglicht eine bedarfsgerechte, flexible Dosierung mit raschem Wirkungseintritt und minimiert die Gefahr substanztypischer Komplikationen.

Alterstypischen organischen Veränderungen (wie z.B. veränderten Verteilungsvolumina, abnehmender Nierenleistung, reduzierter Magen-Darm-Motilität) wird Rechnung getragen.

Literatur

- [1] Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thuroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU international*. 2001;87(9):760-766.
- [2] Coyne KS, Payne C, Bhattacharyya SK, et al. The impact of urinary urgency and frequency on health-related quality of life in overactive bladder: results from a national community survey. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2004;7(4):455-463.
- [3] Andersson KE. Antimuscarinics for treatment of overactive bladder. *The Lancet. Neurology*. 2004;3(1):46-53.
- [4] Wiedemann A, Schwantes P. Antimuscarinic drugs for the treatment of overactive bladder: are they really all the same? A comparative review of data pertaining to pharmacological and physiological aspects. *Eur J Ger*. 2007;9:S29-S42.
- [5] Kay GG, Abou-Donia MB, Messer WS, Jr., Murphy DG, Tsao JW, Ouslander JG. Antimuscarinic drugs for overactive bladder and their potential effects on cognitive function in older patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(12):2195-2201.

[6] Kay GG, Granville LJ. Antimuscarinic agents: implications and concerns in the management of overactive bladder in the elderly. *Clinical therapeutics*. 2005;27(1):127-138; quiz 139-140.

[7] Scheife R, Takeda M. Central nervous system safety of anticholinergic drugs for the treatment of overactive bladder in the elderly. *Clinical therapeutics*. 2005;27(2):144-153.

[8] Diefenbach K, Arold G, Wollny A, Schwantes U, Haselmann J, Roots I. Effects on sleep of anticholinergics used for overactive bladder treatment in healthy volunteers aged > or = 50 years. *BJU international*. 2005;95(3):346-349.

[9] Staskin DR, Rosenberg MT, Sand PK, Zinner NR, Dmochowski RR. Trospium chloride once-daily extended release is effective and well tolerated for the treatment of overactive bladder syndrome: an integrated analysis of two randomised, phase III trials. *International journal of clinical practice*. 2009;63(12):1715-1723.

Für weitere Informationen:



Pharmazeutische Fabrik Montavit
Ges.m.b.H.
Salzbergstraße 96
6067 Absam / Tirol / Austria
pharma@montavit.com

Fokale Therapie der Prostata auf dem Weg zum Quasistandard

M. Schostak, Magdeburg, D

Prostatakrebs ist in Industrieländern die häufigste männliche Tumorerkrankung. Mit Hilfe des Laborwertes PSA, des sogenannten Prostataspezifischen Antigens, wird heutzutage etwa jeder 6. bis jeder 8. Mann mit dieser Diagnose konfrontiert. Die Spannweite, wie mit dieser Erkrankung individuell umzugehen ist, ist allerdings extrem groß. Das fängt bereits bei der Frage an, ob und welche diagnostischen Mittel zu Beginn, d. h. nach Feststellung eines erhöhten PSA-Wertes, eingesetzt werden sollen.

Das Prostataspezifische Antigen hat eine sehr hohe Empfindlichkeit von etwa 90%. Allerdings ist die Unterscheidungsfähigkeit von gut zu böse ausgesprochen schlecht. Sie liegt nur bei etwa 25%. Die Standarduntersuchungen transrektaler Ultraschall und transrektale Prostatabiopsie finden also klassischerweise auch in Fällen statt, in denen keine relevante Prostataerkrankung vorliegt. Die Risiken, nämlich Blutung und Infektion, nimmt der Patient überflüssig in Kauf. Mit Einführung der multiparametrischen MRT-Untersuchung der Prostata und des neuen Standard PIRADS 2.0 sind wir nunmehr in der Lage, mit einer Empfindlichkeit von über 90% Karzinombefunde, die tatsächlich vorliegen, auch zu detektieren. Andererseits können wir jenen etwa 30% Betroffenen, die zwar einen erhöhten PSA-Wert im Blut vorliegen haben, bei denen allerdings keine Krebserkrankung als Grund für diese PSA-Erhöhung vorliegt, die im Prinzip überflüssige Biopsie ersparen [1].

Der Trend geht in vielen Zentren in Richtung einer primären MRT-Untersuchung vor jedweder invasiven Diagnostik, allerdings gibt es zumindest in der Bundesrepublik Deutschland noch erhebliche Finanzierungsprobleme für diese Untersuchung. In größeren Zentren u.v.a. in den Unikliniken bilden sich derzeit Organgruppen, die nicht nur die Therapie, sondern auch die Diagnostik interdisziplinär behandeln [2].

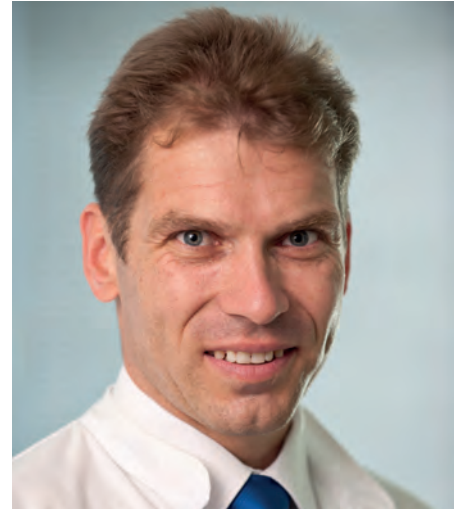
Die sogenannte Fusionsbiopsie ist eine weitere technische Ergänzung, die die Sicherheit der Diagnose zugunsten des Betroffenen dramatisch erhöht. Durch

Überlagerung der MRT-Befunde mit dem Live-Ultraschall kann die Nadel an die richtige Stelle gelenkt werden, so dass die durchschnittliche Trefferquote von etwa 30% auf etwa 80% steigt. Mit derartig detaillierten Ergebnissen kann es nunmehr gelingen, gezielt zu behandeln, ohne dass dabei wesentliche Befunde übersehen und dadurch unbehandelt bleiben [3].

Wegen der fehlenden Sichtbarkeit herrschte bei Prostatakrebs lange Zeit als einziges etabliertes Konzept eine sogenannte Ganzdrüsentherapie vor. Dabei wurde entweder die gesamte Prostata entfernt oder die gesamte Prostata bestrahlt. Die feingeweblichen Befunde der vielen therapierten Patienten dokumentierten in der großen Mehrzahl einen multifokalen Befund, so dass dieses Procedere gerechtfertigt schien. Patienten mit kleinen, z. B. nur einseitigen, Tumoren waren stets in der Minderheit.

Mit der oben beschriebenen aufkommenden hochsensitiven und spezifischen Bildgebung ist zunächst von Patientenseite ein massiver Druck entstanden, der die Notwendigkeit der Ganzdrüsentherapie in Frage stellt. Insbesondere, wenn eine höhere Aggressivität und größere Ausdehnung eines Prostatakrebses durch multiparametrische MRT und Fusionsbiopsie fast sicher ausgeschlossen werden kann, liegt der Gedanke nahe, dass entweder keine Therapie oder eine gezielte Therapie nur des im MRT und der Biopsie festgestellten Befundes vielleicht ebenso genügt, ein onkologisch ausreichendes Ergebnis zu erzielen, jedoch wesentlich weniger Nebenwirkungen verspricht als es eine Ganzdrüsentherapie mit sich bringt.

Die fokale Therapie füllt genau diese Lücke zwischen Nichtstun auf der einen Seite und Ganzdrüsentherapie auf der anderen Seite, in dem mit Hilfe von lokalen Ablationsverfahren, welche auf das sichtbare Ziel gesteuert werden, gewissermaßen eine Active Surveillance Strategie mit Tumortherapie zu Beginn erfolgt. Das am weitesten verbreitete Verfahren der fokalen Therapie in Europa und der Welt ist der hochintensi-



Prof. Dr. Martin Schostak

ve fokussierte Ultraschall. Das Focal One® der Fa. EDAP TMS ermöglicht eine massiv computerunterstützte und teilroboterisierte Behandlung. Dabei wird das im Vorfeld angefertigte multiparametrische MRT mit dem Live-Ultraschall der Diagnostik- und Behandlungssonde überlagert und mit Hilfe der 8 Fokuspunkte der Sonde bis zu 80° Hitze im Ziel erzeugt. Die intuitive Bedienung erlaubt eine hochpräzise Konturierung des gewünschten Behandlungsfeldes unter maximaler Schonung der sogenannten Risikostrukturen, also der Urethra, der Gefäßnervenbündel usw.

Die Ergebnisse der letzten 5 Jahre verschiedener fokaler Therapien, aber insbesondere auch die von HIFU, sind etwas uneinheitlich, da es sich nur selten um randomisierte Studien handelte, unterschiedliche Populationen betrachtet werden und nicht alle Patienten regelmäßig und gar in den gleichen Abständen rebiopsiert wurden. Dennoch kann man zusammenfassen, dass eine sogenannte Infield-Effektivität, d. h. eine Tumorfreiheit im behandelten Areal, mit allen Therapien und insbesondere mit HIFU in etwa 90% erreichbar ist, wohingegen die Gesamteffektivität, d. h. die Gesamttumorfreiheit nach einer fokalen Therapie, also auch in nichtbehandelten Arealen, bei etwa 70% liegt [4,5]. Eingeschlossen werden sollten idealerweise Patienten, deren individuelles Risiko einerseits nicht im niedrigen Bereich liegt, denn Low risk-Patienten sollen heute idealerweise nur mit einer Active Surveillance beobachtet werden, bei denen andererseits aber auch keine Hochrisikosituation besteht, denn solche

Produkte / Neuheiten

Patienten benötigen schon wegen der Gefahr einer Mikroinvasion und/oder Lymphknotenmetastasierung Ganzdrüsenentherapien, wie z. B. die radikale Prostatektomie mit pelviner Lymphadenektomie.

Die Auswahl, für wen eine fokale Therapie qualifiziert ist, erfordert einen höheren Aufwand. Idealerweise muss die beratende Institution über eine hochqualitative Kernspintomographie, eine Fusionsbiopsie und eine interdisziplinäre Beratung verfügen. Im Gegensatz zu der früheren Annahme auf der Basis von Histologien nach radikaler Prostatektomie, dass eine fokale Therapie allenfalls nur für sehr wenige, besonders ausgewählte Patienten, in Frage gekommen wäre, können wir heute feststellen, dass es etwa 20% der Betroffenen sind, für die aus medizinischer Sicht eine fokale Therapie geeignet ist. Übereinstimmend kann gesagt werden, dass die Toxizität, also die Wahrscheinlichkeit von Risiken und Nebenwirkungen, bei fast allen fokalen Therapieverfahren äußerst gering ist. Gelegentliche Harnwegsinfektionen, in seltenen Fällen Harnverhalte, sind als Einziges hervorzuheben. Das Verhältnis aus einer äußerst geringen Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen und damit einer erhaltenen Lebensqualität gegenüber einer nur leicht eingeschränkten onkologischen Effektivität ist für Patienten, aber mehr und mehr auch für Behandler, zunehmend attraktiv geworden. Noch vor 5 Jahren war fokale Therapie ein exotisches Verfahren, welches nur in ausgewählten einzelnen Zentren unter hochexperimentellen Bedingungen durchgeführt wurde. 2018 ist die Therapie bei der überwiegenden Mehrheit der Ärzte als Quasistandard angekommen und wird im interdisziplinären Kontext als gute Alternative für hochselektierte Fälle diskutiert [6]. Verstärkt wird diese Ansicht bei Patienten und Behandlern auch durch die immer mehr aufkommende Gewissheit, dass die Sekundärtherapien, sogenannte Salvageverfahren, offenbar weitgehend problemlos möglich bleiben. Die fokale Therapie ist somit keine Einbahnstraße, sondern sie etabliert sich als erster Behandlungsversuch, der bei Erfolg die definitive Behandlung mit anschließender Verlaufsbeobachtung bleibt. Bei



Nichterfolg kann er wiederholt oder durch anderweitige Ganzdrüsenprostatektomie vervollständigt werden. Die meisten der heutzutage offerierten Behandlungsverfahren werden als stationäre Behandlungen angeboten. Die HIFU-Therapie mit Focal One® erfordert beispielsweise mindestens eine Regionalanästhesie oder auch eine Vollnarkose, was einen kurzzeitigen stationären Aufenthalt im Allgemeinen rechtfertigt.

Literatur:

- [1] Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, Briganti A, Budäus L, Hellawell G, Hindley RG, Roobol MJ, Eggener S, Ghei M, Villers A, Bladou F, Villeirs GM, Virdi J, Boxler S, Robert G, Singh PB, Venderink W, Hadaschik BA, Ruffion A, Hu JC, Margolis D, Crouzet S, Klotz L, Taneja SS, Pinto P, Gill I, Allen C, Giganti F, Freeman A, Morris S, Punwani S, Williams NR, Brew-Graves C, Deeks J, Takwoingi Y, Emberton M, Moore CM: MRI-Targeted or Standard Biopsy for Prostate-Cancer Diagnosis. *N Engl J Med.* 2018 Mar 18
- [2] Liehr UB, Baumunk D, Blaschke S, Fischbach F, Friebe B, König F, Lemke A, Mittelstädt P, Pech M, Porsch M, Ricke J, Schindele D, Siedentopf S, Wendler JJ, Schostak M: [Prostate gland - what would urologists like to know from radiologists?] *Radiologe.* 2017 Aug;57(8):608-614
- [3] Franz T, von Hardenberg J, Blana A, Cash H, Baumunk D, Salomon G, Hadaschik B, Henkel T,

Herrmann J, Kahmann F, Köhrmann KU, Köllermann J, Kruck S, Liehr UB, Machtens S, Peters I, Radtke JP, Roosen A, Schlemmer HP, Sentker L, Wendler JJ, Witzsch U, Stolzenburg JU, Schostak M, Ganzer R. [MRI/TRUS fusion-guided prostate biopsy : Value in the context of focal therapy]. *Urologe A.* 2017 Feb;56(2):208-216

[4] Baydoun A, Traugber B, Morris N, Abi Zeid Daou M, McGraw M, Podder TK, Muzic RF Jr, Lo SS, Ponsky LE, Machtay M, Ellis R. Outcomes and toxicities in patients treated with definitive focal therapy for primary prostatecancer: systematic review. *Future Oncol.* 2017 Mar;13(7):649-663

[5] Valerio M, Cerantola Y, Eggener SE, Lepor H, Polascik TJ, Villers A, Emberton M. New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review. *Eur Urol.* 2017 Jan;71(1):17-34.

[6] Marra, G et al. Focal therapy in localised prostate Cancer; Real-world perspective explored in a cross-sectional European survey; *J Urol*; in press

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Martin Schostak
Direktor der Urologischen
Universitätsklinik
DKG-Zertifiziertes Prostatakrebszentrum
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Leipziger Straße 44
D-39120 Magdeburg
Tel.: +49 391 67 15036
Fax.: +49 391 67 15094
martin.schostak@med.ovgu.de
<http://urologie.uni-magdeburg.de>

Wirkstoff: Trosipiumchlorid

Inkontan passt!



green
box

- + Nicht liquorgängig
- + Gut kombinierbar
- + Individuelle Dosierung durch Snap-Tab

Fachkurzinformation siehe Seite 79



Montavit

HARNINKONTINENZ INDIVIDUELL THERAPIEREN