

# OGU Aktuell

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

**3 / 2023**

DIALOG – DISKURS – DEBATTE

**Was kann man aus der  
Protect-Studie  
lernen?**

AK BLASENFUNKTIONSSTÖRUNGEN

**Sorgenkinder  
Ausbildung und  
Patientenversorgung**

MANN & ERNÄHRUNG

**Gesunde Lebensführung  
urologischer  
Patienten**



© ihs1 - stock.adobe.com

HAUPTTHEMA

**Nierenkrebs**

FORTBILDUNGSTAGUNG  
der Österreichischen Gesellschaft für

# UROLOGIE UND ANDROLOGIE

mit Jahreshauptversammlung der ÖGU



**DESIGN CENTER LINZ, 02.– 04.11.2023**

**Veranstalter:**

Fortbildungskommission der  
Österreichischen Gesellschaft für  
Urologie und Andrologie

**Wissenschaftliche Leitung:**

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

**Gesamtorganisation:**

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





S. Hruby, Zell am See

## Liebe Leserinnen, liebe Leser!

**M**it großer Freude möchte ich Sie einladen, die neue Ausgabe der *ÖGU aktuell* zu lesen. Stefan Seklehner, Christian Fexa und ich haben uns viele Gedanken gemacht, wie wir das Journal innovativer gestalten können. Womit wir nicht gerechnet haben, ist die positive Resonanz, mit der sich die großen Kliniken wie auch die Arbeitskreise und die Urologischen Gesellschaften an der Umsetzung der Innovationen beteiligt haben. Dafür möchten wir ein herzliches Dankeschön aussprechen.

Besonders viel positives Feedback hat die Rubrik **Dialog – Diskurs – Debatte** gebracht, die das Ziel hat, Thematiken von möglichst allen Seiten zu betrachten und somit auch zu einer lebhaften Debatte und Meinungsbildung beizutragen. Hervorzuheben ist hier das Bemühen von Christian Fexa und Vera Weininger, auch Statements von Stakeholdern außerhalb der Urologie zu erhalten.

Martin Marszalek wirkt diesmal als Gasteditor zu seinem Schwerpunktthema Nierenzellkarzinom mit und konnte dafür hochinteressante aktuelle Artikel zusammenstellen. Besonders spannend ist der Artikel zur traditionellen offenen Chirurgie der Niere von Michael Rauchenwald, der einen brisanten Themenkreis streift: **Welchen Stellenwert hat die offene Chirurgie noch in der heutigen hoch technisierten Urologie? Und wie wollen wir sie heute noch lehren?** Eine Thematik, die auch seitens der Ausbildungsassistent:innen immer wieder angesprochen wird und welcher wir in einer der nächsten Ausgaben auch eine „Dialog – Diskurs – Debatte“-Rubrik widmen wollen.

Thema von **Dialog – Diskurs – Debatte** in der jetzigen Ausgabe sind das berühmte **ProtecT Trial** und seine Auswirkungen auf die Leitlinienempfehlungen beim Prostatakarzinom.

Darüber hinaus gibt es wieder viele hochwertige und mit viel Mühe und Expertise gestaltete Beiträge, für die wir uns bei den Autorinnen und Autoren sehr bedanken.

Ich wünsche Ihnen im Namen unseres Team viel Spaß beim Lesen der aktuellen Ausgabe!

Ihr

**Stephan Hruby**  
Co-Herausgeber ÖGU Aktuell

**Wir freuen uns auf Ihre Kommentare zu „Dialog – Diskurs – Debatte“ zum Thema ProtecT Trial. Bitte senden Sie diese an die Chefredaktion, wir werden die Kommentare an die Diskutant:innen weiterleiten und die wichtigsten in der nächsten Ausgabe diskutieren.**

Chefredaktion: **Christian Fexa**  
E-Mail: christian.fexa@universimed.com



**HAUPTTHEMA NIERENKREBS**

- 6** Hauptthema  
**Editorial zum Hauptthema Nierenkrebs**  
 M. Marszalek, Wien
- 8** Update  
**Epidemiologie und Risikofaktoren des Nierenzellkarzinoms**  
 S. D. Brookman-May, München
- 13** Suspekte Nierenläsionen  
**Stellenwert der Nierenbiopsie**  
 S. Löwen, Wien  
 S. Sevcenco, Wien
- 15** Ablative Verfahren in der Behandlung von Nierentumorerkrankungen  
 R. Padickakudy, Wien  
 T. Mahdi, Wien
- 19** Chirurgische Versorgung bei Nierenzellkarzinom  
**Roboterassistierte Nierenteilresektion: die (R)evolution der Nierenchirurgie**  
 M. Abenhardt, Salzburg
- 23** Tipps und Tricks bei der offenen Nierenteilresektion  
**Offene Nierenteilresektion – bereits eine historische Operation?**  
 M. Rauchenwald, Klagenfurt
- 26** Immuncheckpoint-Inhibitor-Kombinationstherapien  
**Erstlinientherapie des metastasierten, klarzelligen Nierenzellkarzinoms**  
 M. Schmidinger, Wien

- 29** Nierenzellkarzinom (RCC)  
**Systemtherapie bei nichtklarzelligen Nierenzellkarzinomen**  
 R. Pichler, Innsbruck

- 32** Risikoreduktion durch Senkung von Rezidivraten  
**Adjuvante und neoadjuvante Therapie in der Behandlung des Nierenzellkarzinoms**  
 G. Hutterer, Graz



**DIALOG – DISKURS – DEBATTE**

- 42** „Active surveillance“ vs. radikale Prostatektomie vs. perkutane Radiotherapie  
**Lokalisiertes Prostatakarzinom: Update der ProtecT-Studie**
- 44** Kommentar – Update der ProtecT-Studie  
**Was kann man aus ProtecT lernen?**  
 S. Madersbacher, Wien  
 I. Heidegger-Pircher, Innsbruck
- 45** Kommentar – Update der ProtecT-Studie  
**Sind wir nach ProtecT wirklich schlauer als zuvor?**  
 W. Loidl, Linz
- 47** Kommentar – Update der ProtecT-Studie  
**Einordnung der ProtecT-Studie aus radioonkologischer Sicht**  
 F. Wolf, Salzburg

**DIALOG – DISKURS – DEBATTE – REPLIK**

- 49** Kommentar  
**Dialog – Diskurs – Debatte zum Thema „Zukunft in der Niederlassung“**  
 S. Madersbacher, Wien



Österreichische Gesellschaft  
 für Urologie und Andrologie

## AUS DER ÖGU

50 Aus dem Arbeitskreis (AK) für Assistenzärzt:innen

### Ausbildung: ESU-Bootcamp Austria 2023

D. Oswald, Salzburg



52 Aus dem Arbeitskreis (AK)  
 für Blasenfunktionsstörungen

### Zwei Sorgenkinder: Patientenversorgung und Ausbildung in funktioneller Urologie

M. Rutkowski, Korneuburg



53 ÖGU Aktuell 2/2023

### Korrigendum zum Artikel „Die Entwicklung des Arbeitskreises der Kinderurologie der ÖGU“

## UROLOGIE IN ÖSTERREICH

37 Urologische Studien in Österreich

### Studie sucht Patient – Patient sucht Studie



## ÖBAY-TAGUNG 2023 | ASCO – ANNUAL MEETING 2023

54 ASCO 2023

### PFS-Verlängerungen beim Prostata-, Mikrobiome beim Nierenzellkarzinom

F. Stoiber, Vöcklabruck



58 Was kann „liquid biopsy“ in der Urologie?

H. Taubert, Erlangen

S. Wach, Erlangen



60 Lebensstil urologischer Patienten

### Gesunde Lebensführung: Mann & Ernährung

M. Perndl, Linz



63 Pathophysiologie, Prävention und Therapie von Steinerkrankungen

### Mikrobiom und Nephrolithiasis

U. Lemberger, Wien



## AUS DER INDUSTRIE

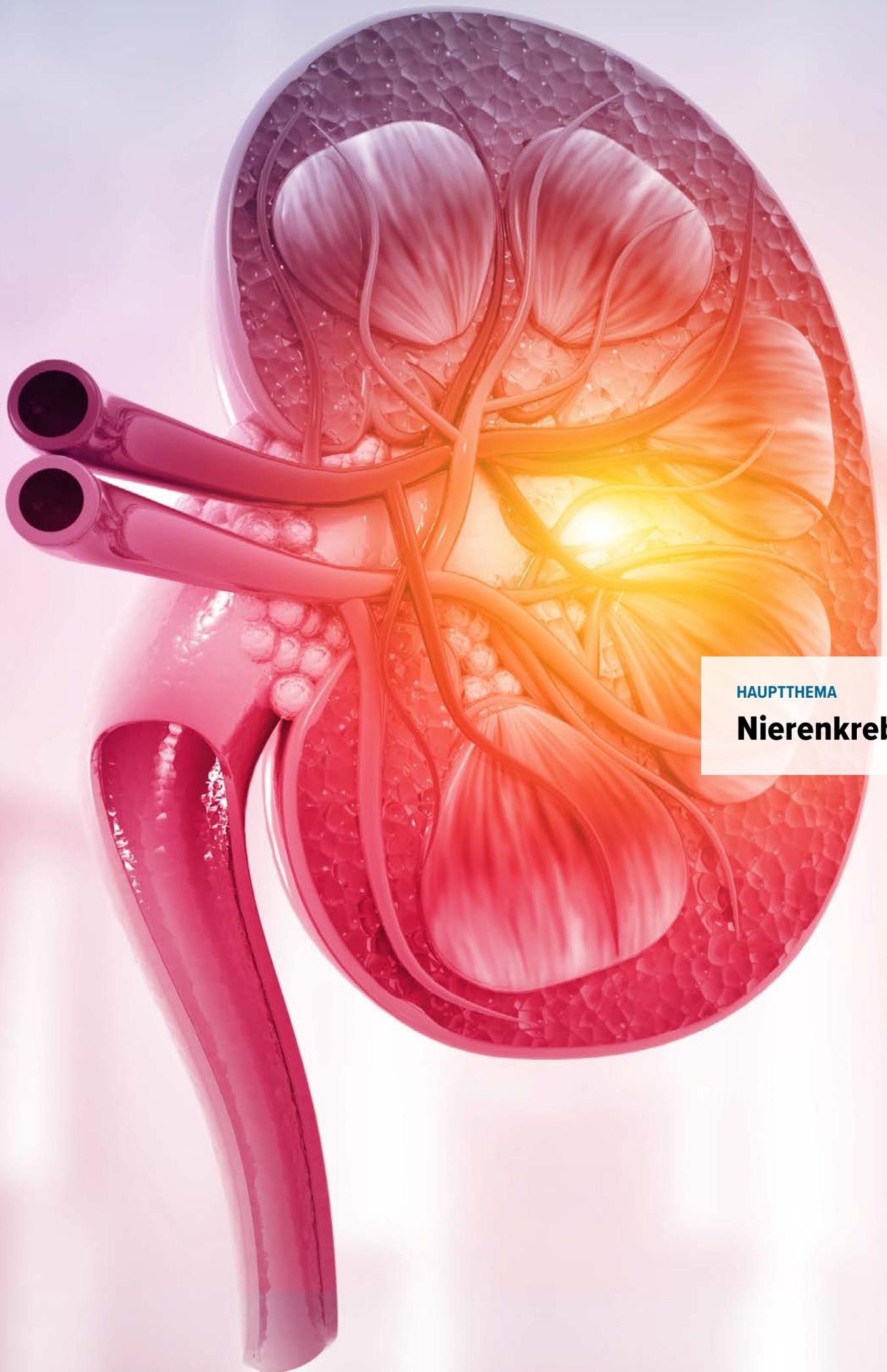
66 Pluvicto® zur Behandlung von vorthera-pierten mCRPC-Patienten zugelassen

68 Genericon Pharma: Präzision in Serie

## Impressum

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

Bezugsbedingungen Abonnement: Bestellung bei Universimed oder unter www.universimed.com. Jahresabo EUR 26,-, Einzelheft EUR 8,- inkl. MwSt. und Versand innerhalb von Österreich; im Ausland zzgl. Versandkosten. Das Medium *Urologik* ist für den persönlichen Nutzen des Lesers konzipiert und beinhaltet Informationen aus den Bereichen Expertenmeinung, wissenschaftliche Studien und Kongresse sowie News. Namentlich gekennzeichnete Artikel und sonstige Beiträge sind die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des Verfassers und müssen daher nicht mit der Meinung der Redaktion und des Herausgebers übereinstimmen. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Mit der Übergabe von Manuskripten und Bildern gehen sämtliche Nutzungsrechte in Print und Internet an Universimed über. Für unverlangt eingereichte Manuskripte und Bilder übernimmt Universimed keine Haftung. Hinweise: Für die Preisangaben sowie Angaben zu Diagnose und Therapie, insbesondere Dosierungsanweisungen und Applikationsformen, kann seitens der Redaktion keine Garantie/Haftung übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen (z.B. Austria-Codex) auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Geschützte Warenzeichen werden nicht in jedem Fall kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um ein nicht geschütztes Produkt handelt. Mit der Übergabe von Manuskripten und Bildern gehen sämtliche Nutzungsrechte in Print und Internet an Universimed über. Copyright: Alle Rechte, insbesondere auch hinsichtlich sämtlicher Artikel, Grafiken und Fotos, liegen bei Universimed. Nachdruck oder Vervielfältigung, Verbreitung, Zurverfügungstellung, Vortrag, Vorführung, Aufführung, Sendung, Vermietung, Verleih oder Bearbeitung – auch auszugsweise – nur mit ausdrücklicher schriftlicher Genehmigung durch den Herausgeber. Die wiedergegebene Meinung deckt sich nicht in jedem Fall mit der Meinung des Herausgebers, sondern dient der Information des Lesers. Die am Ende jedes Artikels vorhandene Zahlenkombination (z.B.: ■1605) stellt eine interne Kodierung dar. Geschlechterbezeichnung: Um die Lesbarkeit der Informationen zu erleichtern, wird nicht durchgehend eine gendergerechte Schreibweise verwendet. Es sind jedoch bei Personenbezeichnungen in der Regel alle Genderidentitäten gemeint.



HAUPTTHEMA

# Nierenkrebs



## Liebe Leserinnen, liebe Leser!

**K**aum eine Tumorerkrankung hat in den letzten Jahren einen derartigen Wandel der Therapiemöglichkeiten durchlaufen wie das Nierenzellkarzinom. Die Behandlung von Nierentumorerkrankungen hat sich in vielfältiger Weise auf unterschiedlichen Ebenen verändert. War sie einst eine Domäne der offenen Chirurgie, wurde die laparoskopische Tumornephrektomie rasch zu einem Standardverfahren. Die laparoskopische Nierenteilresektion blieb jedoch aufgrund der Komplexität des Eingriffes und der mangelnden Bewegungsfreiheit laparoskopischer Instrumente einer der anspruchsvollsten Eingriffe in der Uroonkologie. Die Lernkurve für die laparoskopische Nierenteilresektion war beträchtlich und verlangte eine dementsprechende Fallzahl an den Kliniken, die das Verfahren propagierten.

Diese Lernkurve konnte durch die Einführung der roboterassistierten Chirurgie deutlich verkürzt werden, ein Vorteil, durch den minimalinvasive Tumorchirurgie nun einerseits einem breiteren Publikum offeriert wird, sich andererseits aber auch die Ausbildung in dieser delikaten Operationstechnik angesichts einer sich ständig verändernden Arbeitswelt leichter gestalten lässt. Wiewohl die roboterunterstützte Tumorchirurgie derzeit zu einem Therapiestandard avanciert, darf der offene chirurgische Zugang nicht vollständig an den Rand gedrängt gelassen werden. Seltene Tumorentitäten, komplexe Tumorlokalisationen und auch Rezidivsituationen sind exemplarische Einsatzgebiete offener Nierentumorchirurgie. Angesichts der zunehmenden Verbreitung roboterunterstützter Chirurgie wird die laparoskopische Nierentumorchirurgie sehr bald von der Bildfläche verschwinden – ein Schicksal, das der offenen Nierentumorchirurgie angesichts der vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten nicht widerfahren darf.

Aber nicht nur auf dem Gebiet der chirurgischen Intervention hat sich die Behandlung des Nierentumors grundlegend verändert. Die Diagnose eines metastasierten Nierenzellkarzinoms war noch vor 20 Jahren mit einem medianen Überleben von 18 Monaten verbunden. Die Behandlungsoptionen – hochtoxische und wenig wirksame Chemotherapie – waren nur ein Tropfen auf dem heißen Stein. Auch auf diesem Gebiet hat eine Welle neuer Therapeutika, begonnen bei Tyrosinkinaseinhibitoren bis zu Immuntherapien und letztendlich Kombinationstherapien, die Behandlungslandschaft vollkommen revolutioniert. Die Überlebenszeiten von Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom wurden in vormals ungeahnte Bereiche verlängert. Die Rate an Komplettremissionen konnte in den letzten 10 Jahren mehr als verdoppelt

werden, und obwohl die Mehrzahl aller Patienten letztendlich doch einen Erkrankungsprozess erleidet, sind wir heute in der Lage, die Erkrankung über viele Jahre zu stabilisieren und so ein „Leben mit der Erkrankung“ in guter Lebensqualität zu ermöglichen.

Die oben genannten Erfolge sind auch einer breiten Bevölkerung zugänglich. Dies ist ein Verdienst unseres in den letzten Monaten deutlich unter Druck gekommenen Gesundheitssystems, welches nicht nur die Mehrkosten roboterassistierter Chirurgie trägt. Es ermöglicht auch die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom in multiplen Therapielinien und den Einsatz wirksamer Substanzen in Abhängigkeit von Verträglichkeit und medizinischen Erfolg versprechender Indikation. Dies erst macht die Erfolge möglich, welche wir unter Mehrlinientherapie bei unseren Patientinnen und Patienten verzeichnen dürfen und die, wie wir bei einem Blick ins benachbarte Ausland und in andere Gesundheitssysteme feststellen, nicht selbstverständlich sind. Wir dürfen uns also glücklich schätzen, in der Behandlung des Nierenzellkarzinoms aus dem Vollen schöpfen zu dürfen, wissend, dass diese Investition bei unseren Patientinnen und Patienten ankommt und im wahrsten Sinne des Wortes „Wirkung zeigt“.

Das nachfolgende Hauptthema Nierenkrebs spannt daher auch einen weiten Bogen: von den Risikofaktoren für das Entstehen der Tumorerkrankung über diagnostische und ablativische Verfahren, die chirurgische Behandlung aus mehreren Aspekten beleuchtend, bis hin zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit bereits fortgeschrittener Tumorerkrankung.

Ich bedanke mich bei allen Autorinnen und Autoren, welche ihre Expertise in diese Zusammenfassung des aktuellen Standes der Wissenschaft eingebracht haben. Unseren Leserinnen und Lesern wünsche ich eine ebenso informative wie auch kurzweilige Lektüre.

Ihr

**Martin Marszalek**

E-Mail: martin.marszalek@gesundheitsverbund.at



Update

# Epidemiologie und Risikofaktoren des Nierenzellkarzinoms

Die Inzidenz des Nierenzellkarzinoms hat sich in den letzten Jahrzehnten nahezu verdoppelt. Einerseits wird es aufgrund besserer Diagnostik häufiger entdeckt, andererseits kam es zu einer tatsächlichen Inzidenzsteigerung aufgrund verschiedener Risikofaktoren. Es konnten modifizierbare Risikofaktoren gefunden werden, zu anderen Risikofaktoren ist die Datenlage jedoch teilweise widersprüchlich. Ebenso gibt es Daten zu Mechanismen mit einem möglichen protektiven Einfluss, die aber weiter evaluiert werden müssen.

## Epidemiologie

Nierenkrebs ist eine heterogene Gruppe von Tumorerkrankungen; das Nierenzellkarzinom („renal cell carcinoma“/RCC) macht >90% aller soliden Nierentumoren aus. Verschiedene histologische RCC-Subtypen wurden beschrieben, die unterschiedliche genetische, epigenetische und molekulare Eigenschaften aufweisen und sich durch unterschiedliche klinische Verläufe auszeichnen.<sup>1</sup> 2016 veröffentlichte die WHO die neueste histologische Klassifikation für das RCC und fügte weitere histologische Subtypen hinzu.<sup>2</sup> Die häufigsten Subtypen bleiben das klarzellige RCC (ccRCC; 60%), gefolgt vom papillären (15%) und chromophoben RCC (10%).<sup>3</sup>

Laut Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) wurde in den letzten 20 Jahren ein jährlicher Anstieg der Inzidenz des RCC um 2% beobachtet, mit mehr als 400 000 Neudiagnosen pro Jahr und 179 368 Todesfällen weltweit im Jahr 2020.<sup>4</sup> Im Jahr 2020 wurden in Europa 138 611 Fälle von RCC und 54 054 Todesfälle gemeldet, was 30% der weltweiten RCC-Todesfälle ausmacht.<sup>3</sup> Zwischen 1990 und 2013 zeigte sich eine Verdoppelung der RCC-Inzidenz (23% Anstieg der altersstandardisierten Inzidenzrate pro 100 000 Menschen) bei gleichzeitig stabiler altersspezifischer Sterberate für beide Geschlechter.<sup>5</sup> Männer sind nahezu doppelt so oft von der Diagnose RCC betroffen wie Frauen, die Diagno-

stellung erfolgt am häufigsten zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr.<sup>6</sup>

In Europa wurde während der frühen 2000er-Jahre (bis zum Jahr 2007 und anschließend gleichbleibend) eine Verschiebung der RCC-Diagnosen hin zu früheren Stadien festgestellt, was möglicherweise infolge besserer Therapierbarkeit früherer Stadien und verbesserter Therapieoptionen in einer scheinbaren Reduktion der Mortalitätsraten resultierte.<sup>7,8</sup> Zu berücksichtigen ist jedoch, dass die Kombination aus steigender Inzidenz und stabiler Mortalität auch auf eine Überdiagnostik und mögliche Überbehandlung hindeutet.

## Risikofaktoren

Neben nicht oder nur gering beeinflussbaren Risikofaktoren (u. a. genetische Disposition) konnten auch beeinflussbare Risikofaktoren identifiziert werden,<sup>9-11</sup> darunter Diabetes, Rauchen und Adipositas (Abb. 1). Es wird vermutet, dass genetische Disposition und Interaktion mit der Exposition gegenüber Umweltfaktoren das RCC-Risiko zusätzlich beeinflussen können, wobei diesbezüglich keine abschließende Evidenz vorliegt.

### Rauchen

Rauchen ist ein etablierter Risikofaktor für das Auftreten des RCC, wie Metaanalysen, Fallkontrollstudien und prospektiven Datensammlungen zeigen. Es besteht je-

## KEYPOINTS

- Die Inzidenz des Nierenzellkarzinoms steigt, die Mortalitätsraten sind jedoch nahezu gleichgeblieben.
- Genetische und beeinflussbare Faktoren spielen entscheidende Rollen bei der Entwicklung des Nierenzellkarzinoms.
- Die breiteste Evidenz hinsichtlich beeinflussbarer Risikoaktoren existiert für Hypertonie, Rauchen und Übergewicht.
- Weniger Evidenz gibt es für Dyslipidämie, Diabetes und metabolischem Syndrom.
- Insbesondere Reduktion von Übergewicht, Verzicht auf Rauchen und ausreichende körperliche Aktivität sind modifizierbare protektive Risikofaktoren.

doch eine erhebliche Variabilität in der Risikoeinschätzung basierend auf der Dauer und Intensität des Rauchens sowie des Zeitraums nach Beendigung des Rauchens, was die Notwendigkeit einer standardisierten Erfassung raucherbedingter Risikofaktoren für künftige Studien untermauert. In den meisten Studien haben Raucher ein circa doppelt so hohes Risiko, an einem RCC zu erkranken, wobei die Inzidenz bei mehr als 22 Packyears (PY) exponentiell zuzunehmen scheint.

Tabakrauch enthält eine Mischung von Karzinogenen, die mit der Ätiologie des RCC in Verbindung gebracht werden. Verschiedene Studien haben Daten zum Zusammenhang zwischen Rauchen und RCC generiert. So wurde in einer Studie aus dem UK mit über 200 000 Teilnehmern (und über einen Zeitraum von 30 Jahren) ein Zusammen-

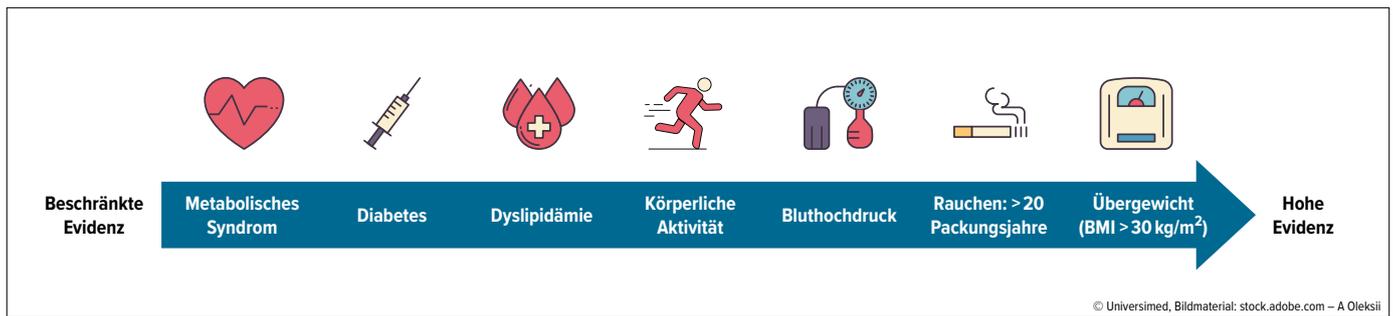


Abb. 1: Risikofaktoren beim Nierenzellkarzinom – dargestellt nach dem Evidenzgrad gemäß der aktuellen Datenlage

hang zwischen Rauchen und RCC bei Männern und Frauen festgestellt (Hazard-Ratio [HR]: 1,26; 95% CI: 1,00–1,58;  $p=0,048$ ).<sup>12</sup>

In einer anderen Studie (Vitamin D and Omega-3 Trial/VITAL), in der die RCC-Inzidenz bei Personen mit >37,5 PY im Vergleich zu Nichtrauchern (176 vs. 88 Patienten) untersucht wurde, zeigte sich eine von anderen Faktoren unabhängige Assoziation zwischen dem Rauchen und dem RCC (HR: 1,58; 95% CI: 1,09–2,29),<sup>13</sup> was in anderen Studien jedoch nicht bestätigt wurde.<sup>14,15</sup>

In der „Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer“ (PLCO)-Studie, einer multizentrischen, randomisierten kontrollierten Studie mit über 154 000 Teilnehmern, wurde bestätigt, dass die Intensität des Rauchens mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von höhergradigem RCC assoziiert ist. Konkret zeigte sich eine statistisch signifikante Zunahme ( $p<0,0001$ ) der Inzidenz bei Personen, die >50 PY rauchten. Zudem wurde nach mindestens 10 Jahren seit Beendigung des Rauchens eine signifikante Abnahme (31%ige Verringerung der Inzidenz) im Vergleich zu aktuellen Rauchern beobachtet. Diese Ergebnisse betonen die potenziell langfristigen Vorteile einer Beendigung des Rauchens.<sup>16</sup>

In einer Analyse des Australian Cancer Council wurde eine 1,4-fache Zunahme der Inzidenz des RCC bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern berichtet, zudem wurde eine weitere 50%ige Zunahme des Risikos (1,8-fache Zunahme) bei  $\geq 20$  PY beobachtet (vs. <20 PY).<sup>17,18</sup> Ergebnisse aus dieser Studie zeigen, dass Rauchen ein erheblicher Risikofaktor für das RCC ist und eine höhere Inzidenz des RCC bei aktuellen Rauchern im Vergleich zu ehemaligen Rauchern beobachtet wird.

### Adipositas

Adipositas ist ein bekannter Risikofaktor für das RCC; eine direkte Korrelation mit

einer erhöhten RCC-Inzidenz wurde in mehreren Studien gezeigt mit Steigerungen des RCC-Risikos um den Faktor 1,32 bis 1,76.<sup>19–21</sup> Das Risiko erhöhte sich dabei um 4–6% pro BMI-Einheit (1 kg/m<sup>2</sup>).<sup>20,22</sup> Auch frühe Adipositas im Erwachsenenalter und insbesondere abdominale Fettleibigkeit (bei Männern häufiger als bei Frauen) wurden als Risikofaktoren identifiziert.<sup>21,23</sup> Bei Männern wurde eine 1,5-fache Zunahme des RCC-Risikos pro 5 kg/m<sup>2</sup> beobachtet, während bei Frauen teils kein direkter Zusammenhang mit dem Körpergewicht belegt wurde.<sup>24,25</sup> Die Verteilung von Fettgewebe unterscheidet sich bei Männern und Frauen aufgrund hormoneller und genetischer Unterschiede, was letztlich auf unterschiedliche hormonelle Einflüsse von Östrogen und Testosteron auf den Fettstoffwechsel zurückgeführt werden kann.<sup>26</sup> Das Fettgewebe ist eines der größten endokrinen Organe des Körpers und produziert über 50 verschiedene Hormone, was bei übergewichtigen Menschen zu tiefgreifenden endokrinen Veränderungen und chronischer Inflammation, mit subsequenter Ausschüttung verschiedener Zytokine und Adipokine wie TNF- $\alpha$  und IL-6 führt, welche u. a. das Wachstum und Überleben von Tumorzellen fördern können. Darüber hinaus kann die erhöhte Produktion von Insulin und „insulin-like growth factor“ (IGF) ebenfalls das Tumorwachstum stimulieren.<sup>26,27</sup>

Konträr zum negativen Einfluss von Übergewicht auf die Entwicklung eines RCC wurde in mehreren Studien auch ein günstigerer klinischer Verlauf bei Patienten mit erhöhtem BMI berichtet.<sup>28,29</sup> Dieser vermeintlich schützende Effekt von Adipositas wird als „obesity paradox“ bezeichnet. Gemäß diesem Paradoxon geht Adipositas zwar mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines RCC einher, nach der Diagnose hätten übergewichtige Patienten aber bessere Überlebensraten. Als ursäch-

lich diskutiert wurden Unterschiede in der Tumorbiologie, Immunreaktionen und differentes Behandlungsansprechen. Realistischer ist allerdings, dass das vermeintlich bessere Outcome adipöser Patienten in Beobachtungsstudien eher auf fehlende Adjustierung relevanter Risikofaktoren (z. B. Gewichtsverlust, Tumorkachexie) und weitere unbekannte Confounder zurückzuführen ist. In einer Studie wurde z. B. gezeigt, dass nach multivariabler Adjustierung an den Faktor Gewichtsverlust (>10% nach Diagnosestellung im Vergleich zum Ausgangsgewicht) Übergewicht keinen signifikant positiven Effekt auf die onkologische Prognose hatte. Der vermeintlich protektive Effekt weist vielmehr auf den negativen Einfluss einer Tumorkachexie als einen positiven Einfluss von Adipositas hin.<sup>30</sup> Unabhängig davon ist das Aufrechterhalten eines gesunden Gewichts zur Gesundheitsförderung und Krankheitsprävention generell empfohlen.<sup>31</sup>

### Hypertonie

Hypertonie betrifft Millionen Menschen weltweit und ist ein wichtiger Risikofaktor verschiedener Erkrankungen. In mehreren Studien wurde eine positive Korrelation zwischen Hypertonien und RCC gezeigt.

Wissenschaftliche Belege basieren auf prospektiven und retrospektiven Kohortenstudien sowie Fallkontrollstudien, die die Beziehung zwischen RCC-Inzidenz und Hypertonie oder die Auswirkung blutdrucksenkender Medikamente auf die Inzidenz untersucht haben. In einer 2017 veröffentlichten Metaanalyse wurde die Assoziation zwischen Hypertonie und RCC-Inzidenz anhand 18 prospektiver Studien mit insgesamt 8097 Patienten mit RCC nachgewiesen. Das kumulative relative Risiko bei Patienten mit Hypertonie betrug 1,67; darüber hinaus war eine Erhöhung des Blutdrucks um 10 mmHg mit einer 10–22%igen Erhö-

hung des RCC-Risikos verbunden.<sup>32</sup>

Auch in einer weiteren Metaanalyse von 12 Studien<sup>33</sup> wurde eine signifikante Assoziation zwischen Hypertonus und RCC (RR: 1,55) festgestellt, mit einer ausgeprägteren Korrelation als bei anderen Tumorarten. Der Einfluss war bei männlichen (RR: 1,29) und weiblichen (RR: 1,63) Patienten statistisch signifikant.

In einer Studie, in der Daten aus der European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) mit über 296 000 Teilnehmern aus acht europäischen Ländern analysiert wurden, erhöhte sich das Risiko relativ um den Faktor 2,48 bzw. 2,34 für Patienten in den höchsten gegenüber den niedrigsten Kategorien des systolischen und diastolischen Blutdrucks, es zeigte sich jedoch keine Verbindung zwischen blutdrucksenkenden Medikamenten und RCC-Risiko.<sup>34,35</sup> Dazu gibt es widersprüchliche Evidenz – in den meisten Studien konnte kein Einfluss blutdrucksenkender Medikamente auf die RCC-Inzidenz belegt werden, <sup>36–39</sup> lediglich in zwei Studien<sup>39,40</sup> wurde nach multivariabler Adjustierung an Hypertonie eine Wirkung blutdrucksenkender Medikamente auf die Inzidenz berichtet. Dies deutet darauf hin, dass eine effektive medikamentöse Blutdruckkontrolle das RCC-Risiko verringern könnte.<sup>39,40</sup>

### Diabetes, Dyslipidämie und metabolisches Syndrom

Diabetes, Dyslipidämie und metabolisches Syndrom sind eng miteinander verbundene metabolische Zustände, die weltweit zunehmend häufiger auftreten und auch in Verbindung mit der zunehmenden RCC-Inzidenz gebracht werden. Während für Dyslipidämie und RCC-Inzidenz bisher keine klare Assoziation gezeigt wurde, gibt es Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Diabetes bzw. metabolischem Syndrom und RCC.

Der Zusammenhang zwischen RCC und Diabetes mellitus wurde in prospektiven Studien,<sup>41,42</sup> retrospektiven Analysen<sup>43–48</sup> und einer Fallkontrollstudie<sup>49</sup> untersucht. Ein erhöhtes Risiko bei Patienten mit Diabetes wurde in den meisten Studien berichtet, während in nur einer Studie<sup>49</sup> keine Korrelation gefunden wurde. Die Beziehung zwischen Diabetes mellitus und RCC-Risiko war bei Frauen ausgeprägter als bei Männern,<sup>41,43,44,47</sup> was in zwei Metaanalysen bestätigt wurde.<sup>50,51</sup> In beiden Analysen wurde ein erhöhtes Risiko bei Diabetes be-

richtet (OR: 1,42 bzw. 1,40) mit einer stärkeren Assoziation bei Frauen (OR: 1,70 bzw. 1,47). Weitere Studien sind zweifelsohne notwendig, um die zugrunde liegenden Mechanismen zu erforschen und Strategien für die Vorbeugung und Behandlung von RCC bei Patienten mit Diabetes zu entwickeln.

Die Ergebnisse aller Studien zum metabolischen Syndrom (MetS) oder einzelnen Faktoren des MetS (Taillenumfang oder BMI, Hypertonie, Hypertriglyceridämie, Hyperglykämie und niedriges HDL-Cholesterin) legen eine Assoziation mit dem RCC-Risiko nahe. In einer Fallkontrollstudie hatten 52 von 117 Patienten mit RCC (44,4%) und 37 von 238 der Kontrollteilnehmer (15,5%) ein MetS (OR: 4,35; 95% CI: 2,62–7,21;  $p < 0,001$ ).<sup>51</sup> Darüber hinaus wurde bei einer Zunahme der Anzahl der MetS-Komponenten von 3 auf 5 ein 4-facher Anstieg des Risikos festgestellt. Diese Ergebnisse waren mit Ergebnissen aus anderen Studien konsistent; in einer dieser Studien war die Verbindung zwischen dem RCC-Risiko und dem MetS oder jeder MetS-Komponente bei Männern stärker ausgeprägt als bei Frauen.<sup>53</sup> In einer weiteren Studie wurde gezeigt, dass Hypertonie den stärksten Effekt hatte (10-fach erhöhtes RCC-Risiko).<sup>54</sup> Zu berücksichtigen ist, dass alle Studien nicht frei von Limitierungen sind. Mehrere MetS-Komponenten könnten Teil des gleichen biologischen Mechanismus sein, was den Effekt dieser Komponenten verstärken kann. Um die Datenheterogenität zu reduzieren und Überlappungen zu vermeiden, sollten zudem individuelle MetS-Definitionen berücksichtigt werden.

### Ernährung und Alkohol

Ernährung umfasst zahlreiche Einflüsse, die miteinander sowie mit anderen Lebensstilfaktoren wie körperlicher Aktivität, Rauchen und Alkoholkonsum interagieren und das RCC-Risiko beeinflussen könnten. Eine klare Schlussfolgerung über den Zusammenhang zwischen der Ernährung und dem RCC kann derzeit nicht gezogen werden.

In epidemiologischen Studien ergaben sich widersprüchliche Ergebnisse bezüglich Gemüse- und Obstkonsum und RCC-Inzidenz. In einer großen Zahl von Studien wurde keine Verbindung zwischen Gemüse- und Obstkonsum und RCC-Inzidenz gefunden (158, 162, 163, 167–170). Dagegen zeigte eine Datenanalyse von 13 prospektiven Kohortenstudien, dass der Verzehr von Obst und Gemüse mit einem geringeren Risiko

assoziiert ist und dass die enthaltenen Karotinoide möglicherweise zu diesem schützenden Effekt beitragen könnten.<sup>62</sup> In einer weiteren Metaanalyse wurde gezeigt, dass der Verzehr von Gemüse und Obst eine schützende Wirkung hat.<sup>63</sup>

Eine Studie mit 1800 RCC-Patienten zeigte, dass ein hoher Verzehr von rotem Fleisch mit einem erhöhten RCC-Risiko assoziiert war (HR: 1,43; 95% CI: 1,12–1,82;  $p = 0,003$ ) sowie mit einem zweifach erhöhten Risiko für ein papilläres RCC (HR: 2,68; 95% CI: 1,34–5,37;  $p = 0,005$ ).<sup>64</sup> Ebenso zeigte eine Metaanalyse eine statistisch signifikante Assoziation mit dem Verzehr von rotem Fleisch (OR: 1,28; 95% CI: 1,09–1,49), die sich mit zunehmendem Fleischkonsum steigerte (OR: 1,38; 95% CI: 1,09–1,74). In einer kleineren Zahl prospektiver Studien wurde berichtet, dass der Zusammenhang zwischen dem Verzehr von rotem und verarbeitetem Fleisch und dem RCC-Risiko bei Frauen stärker ausgeprägt war als bei Männern.<sup>65–67</sup>

Für Geflügel, Kaffee und Meeresfrüchte existieren derzeit keine Hinweise für einen Zusammenhang mit dem RCC, während in einer Studie die Aufnahme von Vitamin E invers mit dem Risiko von Nierenkrebs assoziiert war.<sup>68</sup>

Der Großteil der derzeit verfügbaren Evidenz zu Ernährung und RCC basiert auf Daten von Beobachtungs- und Fragebogenstudien, deren Limitierungen bekannt sind. Generelle Schlussfolgerungen sind daher, auch trotz vorliegender Hinweise zu einzelnen Zusammenhängen, nicht zulässig. Studien zur Evaluierung möglicher zugrunde liegender Mechanismen, durch die die Ernährung das RCC-Risiko beeinflussen könnte, fehlen.

In einigen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und einem verringerten Risiko für RCC festgestellt.<sup>68–70</sup> Eine negative Korrelation zwischen mäßigem Alkoholkonsum und RCC-Inzidenz wurde in einigen prospektiven Studien berichtet.<sup>71–74</sup> Darüber hinaus zeigte der Bericht des American Institute for Cancer Research (AICR) und des World Cancer Research Fund (WCRF) aus dem Jahr 2018<sup>75</sup> eine Evidenz für ein verringertes Risiko bei Alkoholkonsum bis zu 30 g pro Tag. Schließlich wurde in zwei Metaanalysen eine negative Assoziation zwischen Alkoholkonsum und RCC-Risiko sowohl für mäßige als auch für moderate Trinker berichtet.<sup>76,77</sup> Die Mechanismen, die einer

### Epidemiologie und Prävention des Nierenzellkarzinoms

Die Inzidenz des Nierenzellkarzinoms ist weltweit steigend und hat sich in den letzten Jahrzehnten bei weitgehend gleichbleibenden Mortalitätsraten nahezu verdoppelt, einerseits aufgrund häufigerer, auch inzidenteller Diagnosestellung, andererseits aber auch infolge einer tatsächlichen Inzidenzsteigerung.

Modifizierbare Risikofaktoren für die Entwicklung des Nierenzellkarzinoms sind Rauchen, Adipositas und Hypertonie. Die Evidenz hinsichtlich Ernährung und Alkohol ist teilweise widersprüchlich und nicht abschließend konklusiv. Ein positiver Einfluss von Sport und körperlicher Aktivität spiegelt sich in der aktuell vorliegenden Datenlage wider, auch wenn der Effekt eines direkten (Einfluss auf Tumorgenese, chronische Inflammation) versus einen indirekten Einfluss (z. B. auf Gewicht, Diabetes, Rauchen, gesunden Lebensstil) nicht abschließend geklärt ist.

Risikofaktoren wie Adipositas und Rauchen können leicht mit Risikofaktoren für andere Krebsarten und allgemeine solide Tumoren überlappen, was den Nachweis eines spezifischen Effekts erschwert. Die effektivste Prophylaxe zur Vorbeugung eines Nierenzellkarzinoms besteht dennoch darin, das Rauchen von Zigaretten zu vermeiden und Adipositas zu reduzieren.

Weitere Bemühungen im Bereich des Gesundheitswesens sollten darauf abzielen, regelmäßige körperliche Aktivität zu fördern und zu fordern, Adipositas zu vermeiden und eine ausgewogene Ernährung mit wenig verarbeitetem Fleisch umzusetzen.

Standardisierte Screening-Programme wurden bisher nicht etabliert, obwohl mehrere Versuche unternommen wurden, Patienten mit einem erhöhten Risiko zu identifizieren. Künftige Bemühungen sollten darauf ausgerichtet sein, die Identifizierung einer zu screenenden Bevölkerung zu verbessern, Risikofaktoren entsprechend zu definieren und eine adäquate Risikostratifizierung und Risikoidentifikation zu ermöglichen. Das Screening bei individuell erhöhtem Risiko, z. B. von Menschen mit familiärer Vorgeschichte oder genetischer Veranlagung, kann auch zur frühzeitigen Diagnostik beitragen.

**Tab. 1:** Die wichtigsten Punkte zur Epidemiologie und Prävention des Nierenzellkarzinoms und offene, noch nicht abschließend beantwortbare Fragen

möglichen inversen Verbindung zwischen Alkoholkonsum und RCC-Risiko zugrunde liegen, sind jedoch unbekannt. Im Gegensatz dazu fand die VITAL-Studie keine Assoziation.<sup>13</sup> Der tatsächliche Effekt von Alkoholkonsum auf das RCC-Risiko bleibt derzeit aufgrund des retrospektiven Designs und fehlender objektiver Bestimmung des Alkoholkonsums der meisten eingeschlossenen Studien unbestimmt.

### Bewegung und körperliche Aktivität

Es wurden mehrere prospektive Kohorten- und Fallkontrollstudien durchgeführt, um den Effekt von Bewegung auf die RCC-Inzidenz zu bewerten. In weiteren Studien wurde der Effekt körperlicher Aktivität auf die krebspezifische Mortalität auch in prospektiven Kohorten von gesunden Personen beurteilt. Diese Studien lieferten teilweise widersprüchliche Ergebnisse, wobei in einigen Studien eine inverse Verbindung zwischen körperlicher Aktivität und RCC-Inzidenz berichtet wurde, in anderen jedoch nicht. Die Ergebnisse resultierten aus heterogenen Kohorten und Studiendesigns, was ihre Interpretation erschwert. Drei systematische Reviews zeigten<sup>78–80</sup> einen inversen Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und RCC-Risiko, insbesondere wenn zwischen hohem und niedrigem Aktivitätsniveau bei verschiedenen Geschlechtern und Arten von körperlicher Aktivität unterschieden wurde. In einigen Studien wurde ein Effekt körperlicher Aktivität nur bei

Frauen gezeigt,<sup>71,81,82</sup> während in einer anderen Studie diese Verbindung nur bei Männern berichtet wurde.<sup>83</sup>

Zahlreiche Limitierungen, die den verschiedenen verwendeten Methoden inhärent sind, erschweren die Interpretation der Ergebnisse der vorliegenden Studien. Körperliche Aktivität wurde in verschiedenen Studien unterschiedlich definiert bzw. eine Selbsteinschätzung anhand von Fragebogen vorgenommen. Darüber hinaus fehlen standardisierte Bewertungen und einheitliche Definitionen von körperlicher Aktivität, was Schlussfolgerungen zum Effekt bestimmter Sportarten, zu Intensitäten, Häufigkeit, Dauer und Zeitpunkt der körperlichen Aktivität auf Inzidenz und Prognose erschwert. Die Korrektur von Störfaktoren ist in den Studien zudem inkonsistent, und während in den meisten Studien die Ergebnisse nach Alter, Geschlecht, Adipositas und Rauchen angepasst wurden, fehlt die Adjustierung an sozioökonomischem Status, Ethnizität, Hypertonie, Diabetes, Alkoholkonsum und Ernährung. Insgesamt scheint jedoch trotz heterogener Evidenz eine zumindest schwache inverse Verbindung zwischen körperlicher Aktivität und RCC-Inzidenz plausibel zu sein, wobei die Möglichkeit erwogen werden muss, dass körperliche Aktivität ein Surrogat für einen insgesamt gesunden Lebensstil ist, der weitere Einflussfaktoren und damit indirekt das RCC-Risiko positiv beeinflusst. Darüber hinaus ist der Wirkmechanismus, durch den Bewegung und kör-

perliche Aktivität die Inzidenz und Prognose von RCC beeinflussen könnten, weitgehend unbekannt. Letztendlich legen jedoch mehrere Studien auch zu anderen Tumorentitäten nahe, dass Sport und körperliche Aktivität u. a. positive tumorimmunologische Effekte generieren und zu einer Reduktion chronischer Inflammation führen, was sowohl Tumorgenese als auch Prognose positiv beeinflussen kann. Angesichts der verfügbaren Evidenz scheint die Empfehlung zu körperlicher Aktivität zulässig, da ein positiver Einfluss – sei es direkt oder indirekt durch die positive Beeinflussung anderer Risikofaktoren (Adipositas, Diabetes, Dyslipidämie) – anzunehmen ist.

Die wichtigsten aktuellen Erkenntnisse zur Thematik des Artikels fasst Tabelle 1 zusammen. ■

Autor:innen:

Prof. Dr. **Sabine D. Brookman-May**<sup>1</sup>

Prof. Dr. **Matthias May**<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Urologie, Ludwig-Maximilians-Universität München  
Fachärztin für Urologie, medikamentöse  
Tumorthherapie, Sportmedizin  
Vice President, R & D Oncology,  
Johnson and Johnson, Spring House, PA; USA

<sup>2</sup> Klinik für Urologie,  
Klinikum St. Elisabeth Straubing  
Facharzt für Urologie, medikamentöse  
Tumorthherapie

E-Mail: sabine.brookman-may@email.de

■0615

## Literatur:

**1** Cairns P: Cancer Biomark 2010; 9(1-6): 461-73 **2** Cimadamore A et al.: Transl Androl Urol 2021; 10(3): 1506-20 **3** Signoretti S et al.: J Clin Oncol 2018; 36(36): 3553-9 **4** Ferlay J et al.: Globocan 2020; 419 3-4 **5** Ferlay J et al.: Int J Cancer 2019; 144(8): 1941-53 **6** Huang J et al.: Eur Urol Focus 2022; 8(1): 200-9 **7** Capitanio U et al.: Eur Urol 2019; 75(1): 74-84 **8** Patel HD et al.: Eur Urol Oncol 2019; 2(4): 343-8 **9** Al-Bayati O et al.: Urol Oncol 2019; 37(6): 359-71 **10** Ba Z et al.: Front Cardiovasc Med 2022; 9: 810262 **11** Rai BP et al.: Eur Urol 2022; 82(2): 182-92 **12** Jacob L et al.: Oncotarget 2018; 9(25): 17420-9 **13** MacLeod LC et al.: J Urol 2013; 190(5): 1657-61 **14** Mariusdottir E et al.: Scand J Urol 2016; 50(3): 181-5 **15** Wang G et al.: Cancer Epidemiol 2012; 36(2): 177-82 **16** Lotan Y et al.: Urol Oncol 2016; 34(4): 167.e9-167.e16 **17** Laaksonen MA et al.: T Int J Cancer 2020; 146(3): 874-83 **18** Cumberbatch MG et al.: Eur Urol 2016; 70(3): 458-66 **19** Song X et al.: Eur J Epidemiol 2014; 29(7): 477-87 **20** Landberg A et al.: Int J Cancer 2019; 145(5): 1232-7 **21** Nam GE et al.: Br J Cancer 2019; 121(3): 271-7 **22** Lowrance WT et al.: BJU Int 2010; 105(1): 16-20 **23** Beebe-Dimmer JL et al.: Epidemiology 2012; 23(6): 821-8 **24** Brennan P et al.: Br J Cancer 2008; 99(11): 1912-5 **25** Shen T et al.: Cancer Causes Control 2015; 26(8): 1173-80 **26** Tchernof A, Després JP: Physiol Rev 2013; 93(1): 359-404 **27** Calle EE, Kaaks R: Nat Rev Cancer 2004; 4(8): 579-91 **28** Kim LH et al.: J Urol 2021; 205(2): 346-55 **29** Wang F, Xu Y: Int J Cancer 2014; 135(7): 1673-86 **30** Brookman-May S et al.: Scand J Urol Nephrol 2011; 45(1): 5-14 **31** Choi Y et al.: Int J Cancer 2013; 132(3): 625-

34 **32** Hidayat K et al.: J Hypertens 2017; 35(7): 1333-44 **33** Seretis A et al.: Sci Rep 2019; 9(1): 8565 **34** Kocher NJ et al.: World J Urol 2017; 35(1): 67-72 **35** Shapiro JA et al.: Am J Epidemiol 1999; 149(6): 521-30 **36** Heaf JG et al.: J Clin Hypertens 2019; 21(6): 786-91 **37** Yuan JM et al.: Br J Cancer 1998; 77(9): 1508-13 **38** Colt JS et al.: Epidemiology 2011; 22(6): 797-804 **39** Colt JS et al.: Cancer Causes Control 2017; 28(4): 289-97 **40** McLaughlin JK et al.: Int J Cancer 1995; 63(2): 216-21 **41** Graff RE et al.: Diabetes Care 2018; 41(7): 1432-7 **42** Sawada N et al.: Ann Epidemiol 2010; 20(6): 466-72 **43** Dankner R et al.: Am J Epidemiol 2016; 183(12): 1098-1106 **44** Habib SL et al.: J Cancer 2012; 3: 42-8 **45** Tseng CH: National Health Insurance: PLoS One 2015; 10(11): e0142480 **46** Lindblad P et al.: Diabetologia 1999; 42(1): 107-12 **47** Ballotari P et al.: BMC Cancer 2017; 17(1): 703 **48** Tseng CH: Eur J Cancer 2016; 52: 19-25 **49** Wei Lai S et al.: Ann Acad Med Singap 2013; 42(3): 120-4 **50** Chen L et al.: Medicine (Baltimore) 2015; 94(26): e1055 **51** Li Y et al.: Int Urol Nephrol 2017; 49(6): 975-81 **52** Bulut S et al.: Asian Pac J Cancer Prev 2014; 15(18): 7925-8 **53** Häggström C et al.: PLoS One 2013; 8(2): e57475 **54** Kriegmair MC et al.: Horm Cancer 2017; 8(2): 127-34 **55** Daniel CR et al.: Am J Clin Nutr 2013; 97(5): 1036-43 **56** Weikert S et al.: Int J Cancer 2006; 118(12): 3133-39 **57** Handa K, Kreiger N: Public Health Nutr 2002; 5(6): 757-67 **58** Daniel C R et al.: Br J Cancer 2011; 105(7): 1096-1104 **59** Talamini R et al.: Cancer Causes Control 1990; 1(2): 125-32 **60** Wolk A et al.: Int J Cancer 1996; 65(1): 67-73 **61** Mellemegaard A et al.: Eur J Cancer 1996;

32A(4): 673-82 **62** Jung EL et al.: Cancer Epidemiol Biomark Prev 2009; 18(6): 1730-9 **63** Zhang S et al.: Oncotarget 2017; 8(17): 27892-903 **64** Huang TB et al.: Med Oncol 2014; 31(8): 125 **65** Dolwick Grieb SM et al.: J Am Diet Assoc 2009; 109(4): 656-67 **66** Lee JE et al.: J Natl Cancer Inst 2008; 100(23): 1695-1706 **67** Rohrmann S et al.: Int J Cancer 2015; 136(5): E423-E431 **68** Shen C et al.: Med Sci Monit 2015; 21: 3420-26 **69** Fraser GE et al.: H Int J Epidemiol 1190; 19(4): 832-8 **70** Faramawi MF et al.: Cancer Causes Control 2007; 18(2): 125-33 **71** Setiawan VW et al.: Am J Epidemiol 2007; 166(8): 932-40 **72** World Cancer Research Fund; American Institute for Cancer Research: Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: AICR, 2007: <https://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/4841/1/4841.pdf> **73** Lee JE et al.: J Natl Cancer Inst 2007; 99(10): 801-10 **74** Lew JQ et al.: Br J Cancer 2011; 104(3): 537-41 **75** Steven K Clinton et al.: J Nutr 2020; 150(4): 663-671 **76** Song DY et al.: Br J Cancer 2012; 106(11): 1881-90 **77** Bellocco R et al.: Ann Oncol 2012; 23(9): 2235-44 **78** Mctiernan A et al.: Med Sci Sports Exerc 2019; 51(6): 1252-61 **79** Behrens G, Leitzmann MF: Br J Cancer 2013; 108(4): 798-811 **80** Bertoia M et al.: Int J Cancer 2010; 126(6): 1504-12 **81** Nicodemus KK et al.: Int J Cancer 2004; 108(1): 115-21 **82** Chiu BCH et al.: Int J Obes (Lond) 2006; 30(6): 940-7 **83** IWH 2015: <https://www.iwh.on.ca/what-researchers-mean-by/primary-secondary-and-tertiary-prevention>

# 33. Jahrestagung der

## Blase, Darm & Sex: Tabus finden – Tabus brechen

### TABUS IM KONTEXT MIT...

- > Harn- und Stuhlinkontinenz im Alltag
- > Proktologischen Herausforderungen rund um Schwangerschaft und Geburt
- > Interdisziplinärer Versorgung von Geburtsverletzungen
- > Neurogenen Blasen- und Mastdarmfunktionsstörungen
- > Therapie des männlichen Beckenbodens
- > Beckenbodentraining bei neurologischen Erkrankungen
- > Radikaler Prostatektomie
- > Stoma und nach coloproktologischen Eingriffen
- > Blasen- & Stuhlmanagement & Entleerungstechniken zuhause und unterwegs

# MKÖ

VERANSTALTER  
Medizinische Kontinenzgesellschaft  
Österreich – MKÖ  
[www.kontinenzgesellschaft.at](http://www.kontinenzgesellschaft.at)

### TAGUNGSPRÄSIDIUM

**OÄ Dr. Sophina Bauer**  
FÄ für Urologie u. Andrologie, Universitätsklinik  
für Urologie & Andrologie Salzburg

**Dr. Kira Sorko-Enzfelder**  
FÄ für Allgemeinchirurgie u. Viszeralchirurgie,  
KH der Barmherzigen Schwestern Wien



S. Löwen, Wien  
S. Sevcenco, Wien

## Suspekte Nierenläsionen

# Stellenwert der Nierenbiopsie

Mit zunehmender Verfügbarkeit und Qualität bildgebender Verfahren hat auch die zufällige Entdeckung suspekter Nierenläsionen stetig zugenommen. Nicht immer ist eine chirurgische Sanierung möglich oder sinnvoll, die Biopsie der Läsion kann hier für die weitere Therapieplanung entscheidend sein.

**N**ach der Diagnose einer suspekten Nierenläsion in der Bildgebung kann die Nierenbiopsie einen wichtigen Beitrag zur weiteren Abklärung leisten. Besonders bei Raumforderungen <4 cm (T1a) spielt die histologische Klassifizierung vor einer geplanten Operation eine wichtige Rolle, da T1a-Tumoren in bis zu 50% der Fälle benigne Tumoren sind und das Risiko für eine Übertherapie hoch ist.<sup>1</sup> Bei bildmäßig eindeutig malignem Befund und gegebener Operabilität des Tumors stellt die Biopsie allerdings eine vermeidbare Behandlungsverzögerung dar. Es sollte daher immer eine genaue Abwägung der therapeutischen Konsequenz erfolgen.

## Indikationen Nierenbiopsie

Gemäß den EAU-Leitlinien ist die Biopsie suspekter Läsionen bei den folgenden Indikationen gerechtfertigt:<sup>2</sup>

### „Active Surveillance“

Diese konservative Herangehensweise kann bei Patienten mit hohem OP-Risiko gewählt werden, beispielsweise bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit ausgeprägten Komorbiditäten. Die histologische Charakterisierung des Tumors erlaubt hier eine Abschätzung des Progressionsrisikos und damit eine bessere Selektion von Patienten, die für eine „Active Surveillance“ geeignet sind. Die Indikation der histologischen Abklärung sollte in diesem Patientenkollektiv besonders kritisch hinterfragt und bei fehlender Konsequenz von einer Biopsie Abstand genommen werden.

### Geplante Tumorablation

Die Tumorablation eignet sich für kleinere Tumoren bei Patienten mit erhöhtem OP-Risiko. Das Ansprechen auf eine Radio-

frequenzablation oder Kryoablation ist dabei vom histologischen Subtyp des Tumors abhängig. So zeigt das klarzellige Nierenzellkarzinom ein schlechteres Ansprechen als das papilläre Nierenzellkarzinom (5-Jahres-Überlebensrate: 89,7% vs. 100%;  $p=0,041$ ).<sup>3</sup> Bei der Planung einer lokalen Tumorablation kann sich die Intervention nach Biopsie mit benignem Befund auch als obsolet erweisen. In einer rezenten Studie führte die Biopsie einer suspekten Läsion bei 27,5% der Patienten zur Vermeidung einer aktiven Behandlung (chirurgischer Eingriff oder lokal ablative Therapie).<sup>4</sup>

### Geplante systemische Therapie

Eine Nierenbiopsie kann im Stadium des metastasierten Renalzellkarzinoms für die Planung einer systemischen Therapie zielführend sein. Eine Typisierung des Tumors durch molekularpathologische Tests ermöglicht hier eine Abschätzung des Ansprechens auf eine Immuntherapie.<sup>5,6</sup>

### Sonstige Indikationen

Abseits der oben genannten Szenarien ist eine Nierenbiopsie bei den folgenden Indikationen zu erwägen:<sup>6</sup>

- Einzelniere: Hier kann die biopsische Abklärung eines Nierentumors die OP-Indikation verifizieren und bei benignem Befund eine potenziell mit Verlust der Nierenfunktion einhergehende Operation verhindern.<sup>6</sup>
- Extrarenaler Primärtumor: Bei einem Primum außerhalb der Niere ist bei einer Nierenläsion eher von einem Renalzellkarzinom als von einer Metastase auszugehen,<sup>7</sup> die Biopsie kann auch hier entscheidend für die weitere Therapieplanung sein.

## KEYPOINTS

- Die Biopsie suspekter Nierenläsionen ist ein sicherer und diagnostisch wertvoller Eingriff.
- Bei richtiger Fragestellung kann eine Biopsie entscheidend für die weitere Therapieplanung sein.
- Die Nierenbiopsie ist besonders bei der Planung einer „Active Surveillance“, einer ablativen Therapie sowie einer systemischen Therapie im metastasierten Stadium indiziert.
- Die Sensitivität und die Spezifität der Untersuchung sind hoch (>99%), es sind jedoch etwa 8% der entnommenen Proben diagnostisch nicht aussagekräftig.
- Es sollte keine invasive Diagnostik ohne therapeutische Konsequenz erfolgen.

- Verdacht auf Nierenabszess: Ein Abszess der Niere kann in der Bildgebung als suspekter Läsion gewertet werden. Bei nicht eindeutigen Laborbefund ist eine Biopsie möglich, um die infektiöse Ursache der Raumforderung zu bestätigen.
- Verdacht auf Lymphom: Das meist sekundäre Lymphom der Niere wird für die weitere Behandlung mittels Biopsie klassifiziert.
- Multiple Nierenläsionen: Vererbte Syndrome wie das hereditäre papilläre Nierenzellkarzinom (HPRCC) sind oft durch multiple und bilateral auftretende Nierenläsionen gekennzeichnet. Da bei diesen Krankheitsbildern nicht immer eine Operation notwendig ist, sollte die Diagnosesicherung mittels Biopsie erfolgen.

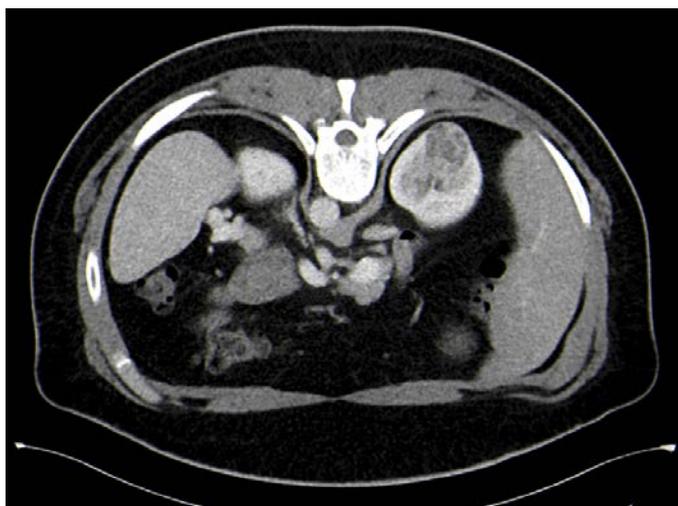


Abb. 1: Suspekte Raumforderung der Niere rechts dorsal

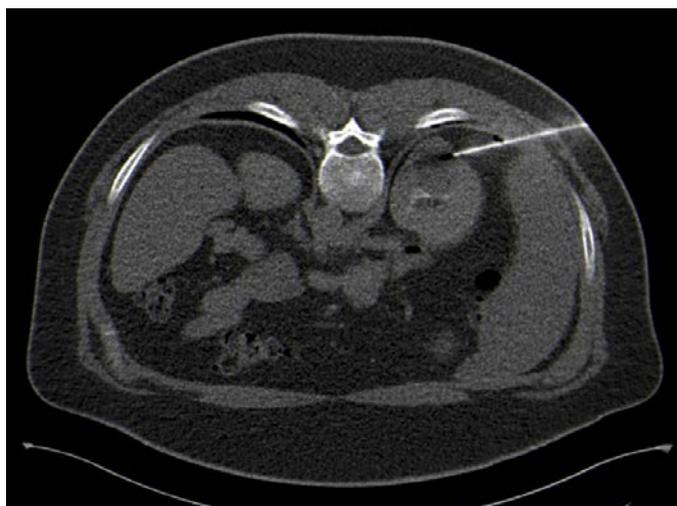


Abb. 2: CT-gezielte Biopsie der Raumforderung

© Prof. Ringl (2x)

### Vorbereitung und Durchführung

Für die Planung der Biopsie muss die technische Durchführbarkeit im Sinne eines sicheren Zugangsweges gegeben sein. Der Patient sollte ausführlich über den Eingriff aufgeklärt werden und die für die Atemmanöver notwendige Compliance aufweisen. Alternativ ist auch eine Biopsie in Sedierung möglich. Zu den Kontraindikationen zählen ein deutlich erhöhtes Blutungsrisiko bzw. die nicht pausierte Einnahme von Antikoagulanzen sowie eine hämodynamische oder respiratorische Instabilität.<sup>6</sup> Die Biopsie wird in der Regel sonografisch oder CT-gezielt durchgeführt. Die sonografische Technik erlaubt niedrigere Kosten und eine Bildgebung in Echtzeit. Zusätzlich bleiben dadurch wertvolle CT-Untersuchungsslots frei und die Untersuchung erfolgt ohne den Einsatz ionisierender Strahlung. Kleinere, sonografisch schwer darzustellende oder schwer erreichbare Tumoren werden in der Regel CT-gezielt biopsiert. Die Biopsie erfolgt dabei in koaxialer Technik. Dabei wird unter sonografischer oder computer-tomografischer Kontrolle eine Hohlneedle mit einem Mandrin unmittelbar an die Tumorgrenze herangeführt. Die Verletzung wichtiger anatomischer Strukturen (z. B. von Gefäßen oder des Ureters) kann durch sorgfältige Planung des Stichkanals vermieden werden. Nach Entfernung des Mandrins wird die Biopsienadel dann durch die Hohlneedle in Koaxialtechnik an den Tumor herangeführt. In der Folge werden multiple Stanzbiopsien entnommen. Diese Konstruktion verringert das Risiko

für Fehlplatzierungen, erleichtert die Gewebeentnahme und ermöglicht es, das Risiko für eine Tumorausssaat im Bereich des Stichkanals zu minimieren.

Alternativ ist auch eine Feinnadelaspirationsbiopsie möglich, bei der eine sehr dünne Nadel verwendet wird, um Zellen oder Flüssigkeit aus der Niere zu aspirieren. Da mittels Stanzbiopsie deutlich mehr Zellmaterial gewonnen werden kann, ist diese Methode aufgrund der erhöhten diagnostischen Sicherheit zu bevorzugen. Empfohlen wird die Entnahme von zumindest zwei Stanzzyllindern, wobei besonders bei großen Tumoren Proben aus der peripheren Zone entnommen werden sollten, um die Biopsie zentraler Nekrosen und damit das Risiko für eine nicht aussagekräftige Histologie zu vermeiden. Besonders die Biopsie zystischer Läsionen erweist sich selten als diagnostisch und ist auch aufgrund potenziell austretender Zystenflüssigkeit kontraindiziert.

### Nebenwirkungen und Fehlerquellen

Die Diagnostik mittels Biopsie weist ein niedriges Risiko für den Patienten auf, besonders in koaxialer Technik. Neben dem Risiko für subkapsuläre und perirenale Hämatome, die postinterventionell in unterschiedlicher Ausprägung häufig zu finden sind (bis 80%), zählen transfusionspflichtige Blutungen (1,5%) sowie die Entstehung eines Pneumothorax (0,6%) zu den wichtigen, wenngleich seltenen Komplikationen.<sup>6</sup> Das Risiko für eine Tumorausssaat im Bereich des Stichkanals wird in der Literatur besonders bei papillären Tu-

moren beschrieben, wobei die derzeitige Datenlage diesbezüglich unzureichend ist und keine aussagekräftige Risikostratifizierung zulässt.<sup>8</sup> Die Nierenbiopsie weist im Falle einer diagnostisch verwertbaren Histologie eine hohe Sensitivität und Spezifität auf (>99%).<sup>8</sup> Jedoch sind etwa 8% der Biopsien diagnostisch nicht verwertbar und erfordern bei Bedarf eine Wiederholung des Eingriffes. ■

Autor:innen:

Dr. Steffen Löwen

Priv.-Doz. Dr. Sabina Sevcenco

Abteilung für Urologie und Andrologie

Klinik Donaustadt, Wien

E-Mail: steffen.loewen@gesundheitsverbund.at

■0615

### Literatur:

- 1 Frank I et al.: Solid renal tumors: an analysis of pathological features related to tumor size. *J Urol* 2003; 170(6): 2217-20
- 2 Ljungberg B et al.: EAU-Guidelines on renal cell carcinoma 2023. Präsentiert am EAU Annual Congress, Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6
- 3 Lay AH et al.: Oncologic efficacy of radio frequency ablation for small renal masses: clear cell vs papillary subtype. *J Urol* 2015; 194(3): 653-7
- 4 Amaral BS et al.: Renal tumor biopsy: rationale to avoid surgery in small renal masses. *Curr Urol Rep* 2021; 22(9): 46
- 5 Sahni VA, SG Silverman: Biopsy of renal masses: when and why. *Cancer Imaging* 2009; 9(1): 44-55
- 6 Schuster AH, Reimann N: Biopsies of kidney lesions: when and how? *Radiologe* 2018; 58(10): 906-13
- 7 Sanchez-Ortiz RF et al.: A renal mass in the setting of a nonrenal malignancy: when is a renal tumor biopsy appropriate? *Cancer* 2004; 101(10): 2195-201
- 8 Marconi L et al.: Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. *Eur Urol* 2016; 69(4): 660-73



**Wir suchen:**

Leidenschaft.  
Menschlichkeit.  
Fachliche Kompetenz.

**Wir bieten:**

Harte Arbeitsbedingungen.  
Kleinen Lohn.  
Große Wertschätzung.

**Bewerben Sie sich jetzt!**

[www.aerzte-ohne-grenzen.at/einsatzmitarbeit](http://www.aerzte-ohne-grenzen.at/einsatzmitarbeit)



# Ablative Verfahren in der Behandlung von Nierentumorerkrankungen

Bösartige Erkrankungen der Niere gehören, entsprechend der Inzidenz, zu den zehn häufigsten Malignomen in Österreich.<sup>1</sup> Das Durchschnittsalter bei der Erstdiagnose beträgt ca. 70 Jahre.<sup>2</sup> Es ist eine häufige Tumorentität, vor allem in einem älteren Patientenkollektiv mit konsekutiv erhöhter Morbidität. Die chirurgische Resektion stellt in der kurativen Therapie den Goldstandard dar.<sup>3</sup> In diesem spezifischen Patientenkollektiv kann jedoch ein chirurgisches Vorgehen aufgrund des Allgemeinzustands der Patienten herausfordernd sein.

**E**ntsprechend dem Bedarf an Alternativen hat sich in den letzten Jahren ein multimodales Therapiekonzept entwickelt, in dem ablative Verfahren, vor allem bei kleinen Tumoren (<4 cm), eine immer größere Rolle spielen. Beschleunigt wurde diese Entwicklung durch die steigende Detektionsrate von kleinen Tumoren, durch die breitere Anwendung von Schnittbildverfahren und durch das zunehmende Bestreben, die Nierenfunktion zu erhalten.

## Wirkprinzip & Ablauf des Eingriffs

Ablative Verfahren umfassen verschiedene Techniken, die genau abgegrenzte Areale mit sehr hohen oder niedrigen Temperaturen erzeugen. Diese extremen Temperaturen im Tumor führen zu dessen Absterben. Zu den Techniken zählen unter anderem die Radiofrequenzablation (RFA), die Mikrowellenablation oder die Kryoablation.<sup>4</sup> Bei der RFA wird ein hochfrequenter Wechselstrom im Tumorgewebe benutzt, um Hitze und konsekutiv Zelledestruktion zu erzeugen. Bei der Mikrowellenablation wird ein wechselndes elektromagnetisches Feld genützt, um Wassermoleküle oszillierend auszurichten und durch die innere Reibung Hitze im Applikationsgebiet zu generieren. Bei der Kryoablation wird ein flüssiges Kühlmittel in eine Sonde eingeleitet, die im Tumor platziert wird. Die Kälte führt zur Zerstörung des umliegenden Gewebes.<sup>5</sup>

In Österreich sind ablative Verfahren der Niere Domäne der interventionellen Radiologie. Der Eingriff erfolgt in der Regel unter stationären Bedingungen. In den Nierentu-

mor wird CT-gezielt eine oder mehrere Sonden eingebracht (Abb. 1-4), die durch Aktivierung die Temperaturdifferenz und somit das Absterben des Tumors bewirkt. Mit einer anschließenden CT-Untersuchung lässt sich der Effekt der Ablation bestätigen.

Die Patienten werden mehrere Stunden postinterventionell überwacht. Am Tag der Intervention erfolgt eine laborchemische Kontrolle. Üblicherweise werden die Patienten am 1. postoperativen Tag entlassen und können innerhalb weniger Tage wieder voll aktiv sein.

Die Zahl der ablativ behandelten Patienten steigt jährlich. Grund hierfür sind unter anderem gute Daten zur Effektivität der Therapie gepaart mit kaum schweren Komplikationen bzw. Nebenwirkungen. Somit stellen ablative Verfahren eine sinnvolle Alternative zur chirurgischen Resektion bei selektierten Patienten dar.<sup>6</sup>

## Indikationen

Einen klar definierten Indikationsbereich für ablative Verfahren bei Nierentumorerkrankungen gibt es nicht. Meist wird die Indikation im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards gestellt. Gewisse Faktoren können die Entscheidung zwischen chirurgischem und ablativem Vorgehen in Richtung Ablation lenken, da Patienten vom Einsatz der Ablation profitieren können. Zu diesen Faktoren zählen unter anderem:

- die Notwendigkeit zum nephronsparenden, funktionserhaltenden Vorgehen. Besonders relevant ist dies bei Patienten

## KEYPOINTS

- Ablative Verfahren spielen bei kleinen Nierentumoren (<4 cm) eine immer größere Rolle.
- Als Verfahren stehen primär die Radiofrequenz-, die Mikrowellen- und die Kryoablation zur Verfügung.
- Der Eingriff erfolgt CT-gezielt, wobei eine oder mehrere Sonden in den Tumor eingebracht werden. Die Aktivierung der Sonden bewirkt eine Temperaturdifferenz und damit das Absterben des Tumors.
- Die Indikation für ein ablatives Verfahren wird meist im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards gestellt.
- Ablative Verfahren bei Nierentumoren sind nicht primär als kurative Therapie zu sehen, zeigen aber Vorteile bei Patienten, die nicht fit für ein chirurgisches Vorgehen sind.

mit chronischer Niereninsuffizienz, bilateralen Nierentumoren, Einzelniere oder der genetischen Prädisposition für multiple Nierentumoren (z. B. Von-Hippel-Lindau-Syndrom).

- die Multimorbidität bzw. fortgeschrittenes Alter des Patienten,
- die Tumorgöße, vor allem Patienten mit einem kleinen (idealerweise unter 4 cm) inzidentellen Nierentumor.

Patienten, die eines oder mehrere dieser Kriterien erfüllen, scheinen günstige Kandidaten für eine Ablation zu sein.

## Patientenselektion

Da Tumorgöße und -lokalisierung die entscheidenden Faktoren sind für einen erfolgreichen ablativen Eingriff, ist für die Patientenselektion die Bildgebung entscheidend.<sup>7</sup> Diese sollte mittels CT mit Kontrast-

mittel bzw. einem MRT der Nieren erfolgen.

Bei der Planung des Eingriffs ist ein Sicherheitsabstand von 0,5 bis 1 cm um den Tumor einzukalkulieren, um diesen onkologisch sicher zu behandeln.<sup>8</sup>

Exophytische Tumoren eignen sich für eine Ablation besser als zentrale Tumoren. Grund dafür ist einerseits die Gefahr der Verletzung großer Gefäße bzw. der Harnwege bei zentralen Tumoren, andererseits der verstärkte „heat-sink effect“. Dieser ist folgendermaßen begründet: Wenn extreme Temperaturen bei Tumoren angewandt werden, die von reichlich vaskularisiertem Gewebe umgeben sind, wird die Wärme rascher durch die Gefäße abtransportiert, somit verringert sich der destruktive Effekt auf die Tumorzellen. Exophytische Tumoren sind umgeben von perirenalem Fett, das einen Isolationseffekt zeigt und damit die Wärme im Applikationsgebiet hält.<sup>9</sup>

Werden diese Faktoren berücksichtigt, lassen sich Patienten selektieren, bei denen ein nebenwirkungsarmer und onkologisch respektable Verlauf zu erwarten ist.

### Kontraindikationen

Bei der Patientenselektion gibt es einige relative Kontraindikationen. Eine Lebenserwartung unter einem Jahr sowie eine systemische Erkrankung mit Fernmetastasen zählen als relative Kontraindikationen. Weitere tumorspezifische relative Kontraindikationen sind eine Tumorgöße über 5 cm, ein



Abb. 1 und 2: Tumor (3 cm) in der linken Niere



Abb. 3 und 4: Thermoablation des Tumors mit 3 Elektroden

zentraler Tumor im Bereich des Nierenhilus bzw. des proximalen Ureters.

Eine weitere relative Kontraindikation ist eine Koagulopathie.

### Auswahl des ablativen Verfahrens und des Zugangs

Die am häufigsten eingesetzten ablativen Verfahren sind die RFA und die Kryoa-

blation. Das wesentlichste Auswahlkriterium sind die lokale Expertise und die Präferenz des Anwenders. Es liegt eine Metaanalyse vor, die das Outcome zwischen RFA und Kryoablation bei 1375 Eingriffen untersucht hat, wobei bei den Ergebnissen keine signifikanten Unterschiede festgestellt wurden.<sup>10</sup>

Die allermeisten ablativen Interventionen bei Nierentumoren erfolgen perkutan. Alternativ besteht auch die Möglichkeit des laparoskopischen bzw. offenen Zugangs mit Freilegung des Tumors und laparoskopischem bzw. offenem (Abb. 5–8) Einbringen der Sonde. Bei der Frage des Zugangs ist abgesehen von der lokalen Expertise die Lage des Tumors relevant. Ist der Tumor perkutan nicht bzw. schwer erreichbar, wie zum Beispiel bei einer Transplantatniere, bietet die Laparoskopie bzw. die offene Freilegung eine Alternative.

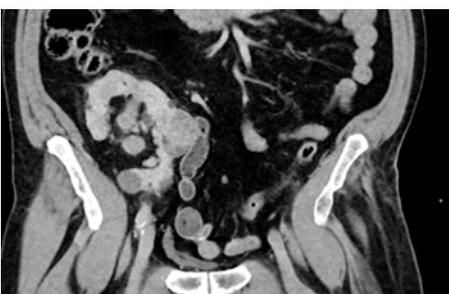


Abb. 5 und 6: Nicht punktierbarer Nierentumor in autotransplantierte Niere



Abb. 7 und 8: CT-Kontrolle 6 Wochen nach offener Freilegung der Niere mit Thermoablation



Abb. 6a: Offene Freilegung und Thermoablation

© Dr. Taher Mahdi

© Dr. Taher Mahdi

© Dr. Taher Mahdi

© Dr. Taher Mahdi

© Dr. Robin Pfeiderer, Wien

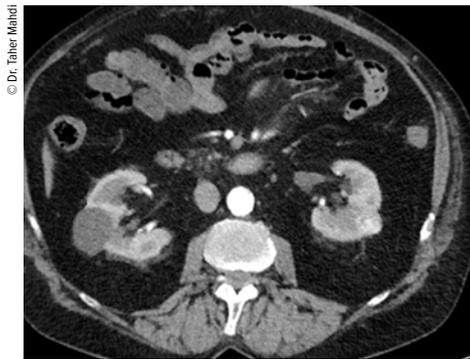


Abb. 9 und 10: Linker Nierentumor (2,2 cm)



Abb. 11: Thermoablation des Tumors



Abb. 12 und 13: CT-Kontrolle 1 Jahr nach der Behandlung



## Komplikationen

Im Allgemeinen zeichnen sich ablativ Verfahren als relativ sichere Interventionen aus.<sup>11</sup> Die meisten Komplikationen sind mild und bedürfen keiner Therapie. Schwere behandlungsbedürftige Komplikationen, die bei etwa 1–7% der Fälle auftreten können,<sup>12,13</sup> umfassen unter anderem Komplikationen wie Blutungen, Gefäßverletzungen und Darmverletzungen.<sup>14</sup> Zentrale Tumorkomplexion und Tumorgöße zeigen eine signifikante Assoziation mit einer erhöhten Komplikationsrate.<sup>15</sup>

## Rolle der Biopsie

Die Rolle der Biopsie im Rahmen ablativ Verfahren wird kontrovers diskutiert. Diesbezüglich gibt es einige Aspekte, die für bzw. gegen eine Biopsie sprechen. Fällt die Entscheidung zugunsten der Biopsie, ergibt sich in weiterer Folge die Frage, ob die Biopsie simultan zur Ablation erfolgen sollte oder in einer eigenen Sitzung vor der Ablation.

Daten zeigen, dass bis zu 25% der Patienten, deren Nierentumor präinterventionell biopsiert wurde, histologisch einen benignen Befund zeigten. In dieser Situation stellt die Ablation also eine Überbehandlung dar, die durch eine vorhergehende Biopsie

gegebenenfalls vermeidbar wäre.<sup>16</sup> Demgegenüber zu stellen ist der Faktor der diagnostischen Genauigkeit einer Biopsie mit allenfalls falsch negativen Befunden.<sup>17</sup> Ein Vorteil, den die Biopsie vor einer Ablation bietet, ist die histologische Charakterisierung des Tumors, bevor das Gewebe zerstört ist. Bei zunehmenden adjuvanten Therapieoptionen für Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko nach einer Nierentumorbehandlung kann die Kenntnis der histologischen Merkmale des Tumors das onkologische Outcome deutlich verbessern.

## Onkologisches Outcome

Es gibt keine Untersuchungen, die das onkologische Outcome nach Ablation mit einer chirurgischen Resektion direkt vergleichen. Zum aktuellen Zeitpunkt ist somit eine klare evidenzbasierte Aussage zur Überlegenheit eines der beiden Verfahren nicht möglich. Viele Studien zeigen eine sehr gute kurzfristige Tumorkontrolle nach RFA bzw. Kryoablation,<sup>10</sup> es gibt limitierte Daten bei chirurgisch nicht fitten Patienten nach einem ablativem Verfahren auch mit langfristig guten Ergebnissen.<sup>18</sup>

Ebenfalls gibt es derzeit keine belastbaren Daten, die das langfristige onkologische Outcome bei perkutanem versus laparoskopischem

Zugang bzw. RFA versus Kryoablation bewerten. Bezüglich des onkologischen Outcomes lässt sich zusammenfassend sagen, dass aufgrund der Datenlage ablativ Verfahren bei Nierentumorerkrankungen nicht primär als kurative Therapie gewertet werden können. Sie zeigen aber deutliche Vorteile bei Patienten, die nicht fit genug für ein chirurgisches Vorgehen sind.<sup>18</sup>

## Follow-up

Prinzipiell sollte 3 Monate nach der Intervention eine Bildgebung erfolgen, in aller Regel mit einem kontrastmittelverstärkten CT (Abb. 9–13), um residuelles Tumorgewebe zu detektieren. Die weitere Nachsorge erfolgt standardmäßig in sechsmonatigen bzw. jährlichen Abständen. ■

Autoren: Dr. **Robin Padickakudy**  
Dr. **Alvaro Amancio Fernandez Alcalde**  
Abteilung für Urologie und Andrologie  
Klinik Donaustadt, Wien  
E-Mail: martin.marszalek@gesundheitsverbund.at  
OA Dr. **Taher Mahdi**  
Institut für diagnostische und interventionelle  
Radiologie, Klinik Donaustadt, Wien  
E-Mail: taher.mahdi@gesundheitsverbund.at

■0615

## Literatur:

- 1 Statistik Austria Krebserkrankungen
- 2 Deutsche Krebsgesellschaft
- 3 Bahadoram S et al.: G Ital Nefrol 2022; 39(3): 2022; 3
- 4 Wendler JJ et al.: Contemp Clin Trials 2015; 43: 10-9
- 5 Fujimori M et al.: Interv Radiol (Higashimatsuyama) 2020; 5(2): 32-42
- 6 Johnson BA et al.: J Urol 2019; 201(2): 251-8
- 7 Gervais DA et al.: AJR Am J Roentgenol 2005; 185(1): 64-71
- 8 Goldberg SN et al.: J Vasc Interv Radiol 2001; 12(9): 1021-32
- 9 Lehmann KS et al.: J Hepatobiliary Pancreat Sci 2016; 23(8): 508-16
- 10 Kunkle DA et al.: Cancer 2008; 113(10): 2671-80
- 11 Atwell TD et al.: J Urol 2010; 184(4): 1291-5
- 12 Georgiades C et al.: Tech Vasc Interv Radiol 2013; 16(4): 230-8
- 13 Rodriguez R et al.: Cardiovasc Intervent Radiol 2011; 34(3): 573-8
- 14 Bertolotti L et al.: Diagnostics (Basel) 2023; 13(3): 388
- 15 Atwell TD et al.: J Vasc Interv Radiol 2012; 23(1): 48-54
- 16 Shannon BA et al.: J Urol 2008; 180(4): 1257-61; discussion 1261
- 17 Patel HD et al.: J Urol 2016; 195(5): 1340-7
- 18 Psutka SP et al.: Eur Urol 2013; 63(3): 486-92



## Chirurgische Versorgung bei Nierenzellkarzinom

# Roboterassistierte Nierenteilresektion: die (R)evolution der Nierenchirurgie

Das Fachgebiet der Urologie hat sich schon immer zum technologischen Fortschritt bekannt, und der DaVinci-Roboter ist das absolute Prestigesymbol dafür. Er ist nicht mehr aus dem urologischen Alltag wegzudenken.

Vor allem bei der Nierenteilresektion zeigt der DaVinci-Roboter seine Überlegenheit gegenüber der rein laparoskopischen oder offenen Operationstechnik und überzeugt durch das geringe Gewebstrauma, durch seine vielen Freiheitsgrade und die Tremorreduktion. Zusätzlich wurden in den letzten Jahren der intraoperative Einsatz von Ultraschall diagnostik oder die Visualisierung mittels Indocyaningrün (ICG) implementiert.

Aufgrund der Konsole wird bei der roboterassistierten Chirurgie das OP-Gebiet „digitalisiert“. Dies hat (aktuell noch) den Nachteil des fehlenden haptischen Feedbacks, aber ermöglicht neben der enormen Vergrößerung und der hohen Auflösung den Einsatz von revolutionären Technologien. So könnten in naher Zukunft 3D-Modelle des OP-Gebiets im Sinne einer „Augmented Reality“ gematcht werden, um möglicherweise ein selektives Abklemmen und die Tumorkonlokalisierung zu erleichtern oder um Resektionsgrenzen und die OP-Dauer zu verbessern.

## Der aktuelle Stand der Technik

### Offen vs. laparoskopisch vs. robotisch

Gemäß Leitlinie der EAU (European Association of Urology) sollte bei allen T1-Nierentumoren und bei ausgewählten T2-Nierentumoren (Operabilität, Einzelniere, chronische Nierenerkrankung) eine Nierenteilresektion durchgeführt werden.<sup>1</sup> Laut Bradshaw et al. sollte sogar bei allen cT2a-Nierentumoren die Nierenteilresektion in erfahrenen Händen als Erstlinientherapie in Betracht gezogen werden.<sup>2</sup>

Mehrere retrospektive Studien demonstrieren die Vorteile der Nierenerhaltung („nephron-sparing surgery“) mit reduzier-

ter Komorbidität und deshalb erhöhter Überlebensrate. Die Metaanalyse von Cacciamani et al. hat gezeigt, dass die minimalinvasive (roboterassistierte) Nierenteilresektion gegenüber offener Nierenteilresektion bei entscheidenden perioperativen Parametern, wie z. B. Blutverlust, Komplikationen und Dauer des Krankenhausaufenthalts, überlegen ist.<sup>3</sup> Diese Überlegenheit lässt sich auch bei komplexen Nierentumorkonstellationen reproduzieren.<sup>4</sup> Die Wahl des minimalinvasiven Verfahrens richtet sich hierbei nach Expertise und Fähigkeit des Chirurgen und sollte das perioperative Risiko sowie das onkologische und funktionelle Ergebnis nicht kompromittieren. In den letzten 10 Jahren hat die roboterassistierte DaVinci-Nierenteilresektion die laparoskopische Nierenteilresektion als präferiertes Verfahren abgelöst und bietet neben den o. g. offensichtlichen technischen Vorteilen einen höheren chirurgischen Komfort.<sup>5</sup> In der Metaanalyse von Choi et al. zeigte sich die roboterassistierte Nierenteilresektion gegenüber der laparoskopischen Nierenteilresektion als überlegen, da die Konversionsrate auf eine offene oder auf eine radikale Operation signifikant niedriger war und kürzere warme Ischämiezeiten und eine kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer vorlagen.<sup>6</sup>

### Transperitonealer vs. retroperitonealen Zugang

Der Zugangsweg bei der roboterassistierten Nierenteilresektion kann transperitoneal oder retroperitoneal erfolgen.

Bei der transperitonealen roboterassistierten Nierenteilresektion wird der Patient bei 60° auf die kontralaterale Seite gelagert. Im Gegensatz dazu wird der Patient bei der retroperitonealen roboter-

## KEYPOINTS

- Die roboterassistierte (DaVinci) hat die laparoskopische Nierenteilresektion abgelöst.
- Zusätzliche intraoperative Diagnostik mittels Ultraschall oder Indocyanidgrün hat sich als neuer Standard etabliert.
- Die roboterassistierte Nierenteilresektion ist der offenen in wichtigen Parametern (Blutung, Komplikation, KH-Aufenthalt) überlegen.
- Transperitoneale Zugänge werden deutlich häufiger gewählt, retroperitoneale Zugänge eignen sich für posteriore oder hiläre Tumoren.
- Mittels „Drop-in“-Ultraschallsonde kann das Operationsfeld abgeglichen und Tumorgrenzen können festgelegt werden.
- Ein 3D-Modell stellt die arterielle Versorgung des Tumors plastisch dar und kann die interoperative Entscheidungsfindung unterstützen.
- Fluoreszenztechnologie (ICG) lässt durchblutete von ischämischen Arealen abgrenzen.

assistierten Nierenteilresektion in strenger 90°-Seitenlagerung gelagert, um einen möglichst großflächigen Zugangsweg zwischen Rippenbogen und Becken zu ermöglichen.

Nach Andocken des OP-Roboters erfolgt beim transperitonealen Zugang zunächst die Mobilisierung des Darms. Auf der linken Seite ist die Mobilisierung der Milz mit Durchtrennung des Lig. lienorenalis, des

Lig. lienocolicum und der seitlichen Milzaufhängung entscheidend. Die Exposition der Nierengefäße soll möglichst proximal am Abgang aus der Aorta erfolgen, um den Abschnitt der Nierenarterie vor einer Aufzweigung zu identifizieren und mit einem „vessel loop“ anzuschlingen.<sup>7</sup>

Der retroperitoneale Zugang erfolgt mittels offener Hassontechnik durch eine ca. 2 cm lange Inzision kaudal der Spitze der 12. Rippe. Im Operationsverlauf wird unter Sicht ein 8 mm-Trokar am Zusammentreffen der 12. Rippe und des M. erector spinae platziert und ein weiterer an der vorderen Axillarlinie. Die Gerotafaszie wird entlang des M. psoas in Richtung Zwerchfell inzidiert und der Nierenhilus dargestellt.<sup>7</sup>

### Vergleich der operativen Zugangswege

Der transperitoneale Zugangsweg wird deutlich häufiger gewählt, da er mehr Arbeitsplatz und Übersicht bietet und eine bessere Orientierung an den großen Gefäßen und abdominalen Strukturen ermöglicht. Die Nachteile des transperitonealen Zugangs sind die notwendige Mobilisierung des Kolons und das einhergehende Risiko für eine Darmverletzung bzw. Narben- oder Hernienbildung. Zusätzlich ist die Gefahr einer Milz- oder Pankreasverletzung auf der linken Seite sowie einer Leber- oder Gallenblasenverletzung auf der rechten Seite höher. Zudem können Verwachsungen nach extensiver Abdominalchirurgie den transperitonealen Zugang deutlich erschweren. Das Pneumoperitoneum führt häufiger zu postoperativen Schmerzen und erhöht das Risiko für einen postoperativen Ileus bzw. eine postoperativ prolongierte Darmatonie im Vergleich mit einem rein retroperitonealen Vorgehen.<sup>8</sup> Um posteriore Nierentumoren über den transperitonealen Zugangsweg operieren zu können, muss die Niere nicht selten komplett aus dem perirenal Fettgewebe mobilisiert und umgeklappt werden. Dies ist sehr umständlich und nimmt viel Zeit in Anspruch. So wurde in der retrospektiven Studie von Harke et al. der retroperitoneale Zugangsweg häufiger für posteriore Nierentumoren genutzt. Er führte zu einer signifikant kürzeren OP-Zeit (119 min vs. 139 min;  $p < 0,001$ ) und einer signifikant kürzeren warmen Ischämiezeit (9 min vs. 10 min;  $p = 0,003$ ), während die Komplikationsraten und das funktionelle und on-

kologische Ergebnis mit dem transperitonealen Zugangsweg vergleichbar waren. Die Komplexität des Nierentumors war hierbei nicht entscheidend. So waren in beiden Subgruppen ca. 40% komplexe Nierentumoren bei einem medianen PADUA-Score von 9.<sup>9</sup> Li et al. sehen ebenfalls den Vorteil des retroperitonealen Zugangs bei posterioren und hilären Tumoren und fordern eine flächendeckende Ausbildung und die differenzierte Anwendung von beiden Zugangswegen.<sup>10</sup>

### Besondere Möglichkeiten der Visualisierung und der „image-guided surgery“<sup>10</sup>

Das größte Opfer, das mit der roboterassistierten minimalinvasiven Chirurgie gebracht wurde, ist der Verzicht auf das haptische Feedback. Dieser sensorische Verlust erschwert die intraoperative Orientierung durch die Identifizierung von Leitstrukturen und Gefäßen sowie der Tumorlokalisation.

Besondere Möglichkeiten der Visualisierung stehen dem Operateur zur Verfügung, um die fehlende Sensorik auszugleichen. Hierfür hat der Operateur die Möglichkeit, über die Konsole mithilfe der „Tile Pro“-Funktion zusätzlich zum Operationsfeld ein weiteres Bildsignal aufzurufen und gleichzeitig anzeigen zu lassen. Vor allem bei komplexen Nierentumoren spielen die unten genannten Anwendungen eine entscheidende Rolle.<sup>11</sup>

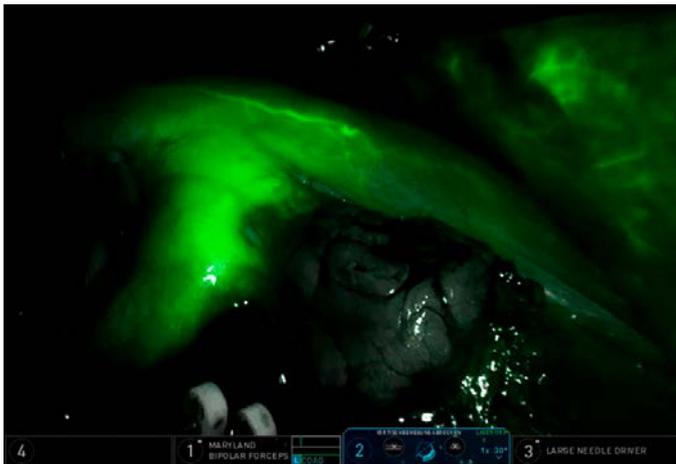
### Anwendung einer Ultraschallsonde

Eine „Drop-in“-Ultraschallsonde wird über den Assistententrokar ins OP-Gebiet eingeführt und durch den Operateur mit einem robotisch gesteuerten Instrument dirigiert. Somit kann der Operateur via „Tile Pro“ das Ultraschallbild mit dem Operationsfeld korrelieren und die Tumorgrenzen definieren. Vor allem bei komplett endophytischen Tumoren und bei multiplen Nierenzysten ist die intraoperative Ultraschalldiagnostik unerlässlich und ermöglicht eine korrekte Dissektion unter Einhaltung der Tumorgrenzen und die Schonung von gesundem Gewebe. So konnten Sun et al. mit ihrer retrospektiven Studie über komplett endophytische Nierentumoren zeigen, dass Patienten mit intraoperativer Ultraschalldiagnostik signifikant weniger Blutverlust, eine kürzere

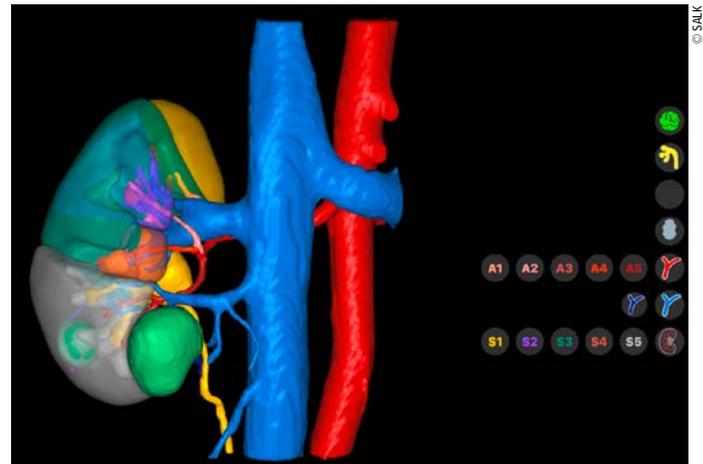
Ischämiezeit, eine höhere Rate an negativen Resektionsrändern und ein besseres perioperatives Outcome hatten als die Vergleichsgruppe ohne intraoperative Ultraschalldiagnostik.<sup>12</sup> Die intraoperative Ultraschalldiagnostik erlaubt zudem die korrekte Einschätzung der Größe und Lokalisation eines Tumorthrombus, falls dieser visuell nicht ausreichend beurteilt werden kann. Mittels Duplexsonografie kann die Perfusion des Tumors und somit z. B. die Qualität des selektiven Clampings oder einer globalen Ischämie beurteilt werden. Mittels CEUS-Technik („Contrast-Enhanced Ultrasonography“) können Nieren- und Tumorarchitektur inklusive der Blutgefäße hochauflösend und präzise dargestellt werden. Hierfür wird ein Kontrastmittel aus stabilisierten Mikrobäschen i.v. appliziert. Nach ca. 20 Sekunden kann die intrarenale räumliche Verteilung dieser Mikrobäschen mittels Reflexion durch den kontrastverstärkten Modus neben dem konventionellen B-Modus dargestellt werden. Im Vergleich zur u. g. ICG-Technik bietet die CEUS-Technik die Möglichkeit einer erneuten Anwendung innerhalb weniger Minuten. Die Mikrobäschen des Kontrastmittels SonoVue® sind zudem nicht nephrotoxisch. Das stabilisierte Schwefelhexachloridgas wird über die Lunge abgeatmet und kann so auch bei niereninsuffizienten Patienten angewendet werden.<sup>13</sup>

### Anwendung von Indocyaningrün (ICG)

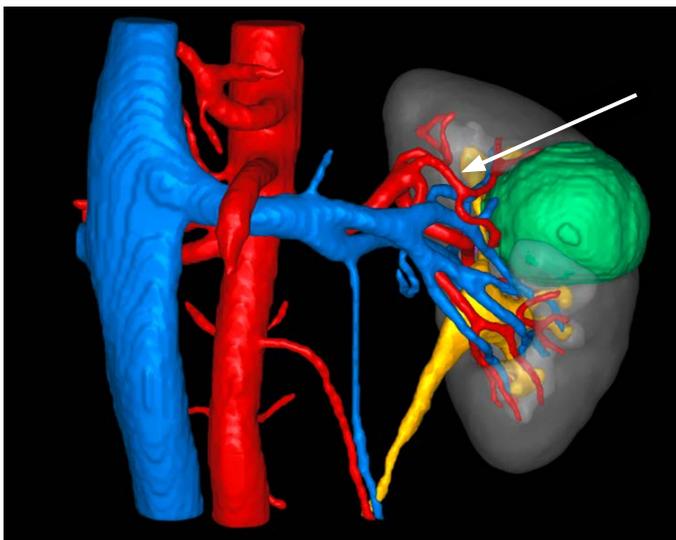
Indocyaningrün wird i.v. appliziert und kann nach ca. 3–5 Minuten durch den Operateur über die Konsole mithilfe der integrierten Fluoreszenztechnologie *Firefly*™ dargestellt werden. Diese Fluoreszenztechnologie ermöglicht bei selektivem Abklemmen eine exakte, farblich definierte Abgrenzung der Durchblutung vom ischämischen Gewebe (Abb. 1). Nach Umschalten in den Infrarotbereich leuchtet das durchblutete Areal grün, während das nicht durchblutete Gewebe dunkel bleibt. Ein Nachteil im Vergleich zur o. g. CEUS-Technik ist, dass die Untersuchung erst nach 20 Minuten wiederholt werden kann, wenn das primär applizierte ICG abgebaut ist. Yang et al. führen drei Möglichkeiten an, wie ICG intraoperativ hilfreich ist. Durch ICG kann selbst eine komplexe arterielle Gefäßversorgung des Tumors identifiziert und z. B. (super)selektiv geclamt werden,



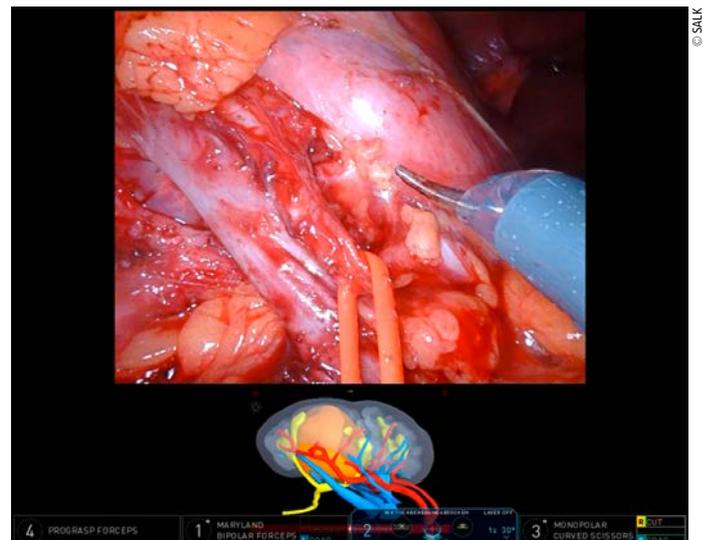
**Abb. 1:** Anwendung von Indocyaningrün (ICG): Nach i.v. Gabe von ICG färbt sich das perfundierte Nierenparenchym grün. Der tumortragende Anteil zeigt sich ischämisch schwarz



**Abb. 3:** 3D-Modell von Innersight Labs Ltd.: zwei Nierentumoren (grün) mit enger Lagebeziehung zur unteren Kelchgruppe sowie zum Nierenbecken (gelb). Auf der rechten Seite können die segmentale Gefäßversorgung, aber auch das Nierenparenchym und das Kelchsystem (transparent) ein- oder ausgeschaltet werden



**Abb. 2:** 3D-Modell von Innersight Labs Ltd.: Der hauptsächlich endophytische Nierentumor (grün) mit enger Lagebeziehung zum oberen Kelchsystem (gelb) bietet anatomisch die Möglichkeit des selektiven Clampings (s. Pfeil)



**Abb. 4:** 3D-Modell von Medics3D in der „Tile Pro“-Ansicht: Der intraoperative Vergleich mit einem 3D-Modell erlaubt eine schnelle und sichere Orientierung, auch wenn das „matching“ aktuell noch manuell erfolgt

sodass gesundes Nierengewebe bestmöglich geschont wird. Diese Erkenntnis sehen die Autoren auch als Begründung für ihr Studienergebnis, dass die ICG-Gruppe weniger Blutverlust erlitt als die Nicht-ICG-Gruppe und früh postoperativ eine bessere Nierenfunktion aufwies. Laut Autoren ist der zweite große Vorteil, dass der Nierentumor nach ICG-Gabe unter Fluoreszenzdarstellung dunkler erscheint als das gesunde Nierengewebe. Somit kann die Tumorgrenze schneller identifiziert und infolgedessen die Ischämiezeit verkürzt werden, ohne dass die Rate an positiven Schnitträndern (R1-Resektionen) zu-

nimmt. Der Grund für die schlechtere ICG-Aufnahme im Tumorgewebe liegt an der geringeren Expression des Transmembranproteins Bilirubintranslokase im Vergleich zum gesunden Nierengewebe. Drittens kann mithilfe von ICG die Perfusion des gesunden Gewebes am Ende der OP überprüft werden. Ein möglicher Ischämieschaden, z. B. durch eine zu enge Renorrhafie, kann mittels ICG noch intraoperativ erkannt und direkt behoben werden.<sup>14</sup>

Die ICG-Proteinkomplexe werden von der Leber durch die Galle ausgeschieden, sodass der Einsatz von ICG bei Leberinsuffizienz kontraindiziert ist. Zudem befin-

den sich geringe Iodanteile im Marker, sodass eine Iodallergie ebenfalls eine Kontraindikation darstellt.

### Zukünftige Technologien & Anwendung von „Augmented Reality“

Bereits im Jahr 2014 wurde an Möglichkeiten geforscht, um digitale Orientierungshilfen über die OP-Konsole einzusetzen.<sup>15</sup> Die Nierenteilresektion ist hierbei prädestiniert für diese Art von digitaler Unterstützung. Die hohe individuelle Vielfalt der Hilusgefäße sowie die teilweise komplett endophytische Tumorlokalisation und die Lagebeziehung des Tumors in Be-

zug auf Gefäße und Kelchsystem stellen hohe Ansprüche an den Chirurgen.

Die flächendeckend verfügbare und präoperativ obligatorische Computertomografiediagnostik erstellt einen 2D-Datensatz, der seit Jahrzehnten für die Nieren-OP-Planung genutzt wird. Mittels 4-Phasen-CT-Urografie-Untersuchung können hochauflösende Bilder < 1 mm Schichtdicke erzeugt werden, die eine präzise Visualisierung der venösen und arteriellen Gefäßversorgung, der Nierenarchitektur inklusive Kelchsystem sowie der exakten Tumorkonlokalisierung ermöglichen.

Firmen wie *Innersight Labs Ltd.* oder *Medics3D* erstellen aus diesen Datensätzen 3D-Modelle, die Vorteile in der präoperativen Planung und in der operativen Umsetzung bringen. Bei der Erstellung und Implementierung dieser 3D-Modelle werden bereits Zukunftstechnologien, wie künstliche Intelligenz und maschinelles Lernen, eingesetzt.<sup>16</sup> So kann z. B. aus einem hochauflösenden CT-Datensatz die wahrscheinliche arterielle Versorgung eines Nierentumors berechnet werden. Die entsprechende grafische Umsetzung im 3D-Modell ermöglicht dem Operateur eine optimierte Entscheidungsfindung in Bezug auf die intraoperative Herangehensweise und z. B. ein selektives Clamping (Abb. 2, 3 und 4).

Porpiglia et al. zeigten, dass die Anwendung von „Augmented Reality“ (AR) im Vergleich zur ultraschallgeführten Operation eine höhere Rate an Tumorenukleationen und eine bessere Blutstillung ermöglichte. Dadurch wurde gesundes Nierengewebe geschont und das Kelchsystem weniger häufig verletzt. Das AR-Patientenkollektiv benötigte weniger Bluttransfusionen, hatte eine kürzere OP-Zeit und benötigte postoperativ im Vergleich zur US-Gruppe keine Embolisation und keine DJ-Versorgung.<sup>17</sup> Die größte Herausforderung einer möglichen intraoperativen Anwendung von AR ist das „matching“ oder die Registrierung, d. h., mit dieser Funktion passt sich das 3D-Modell möglichst automatisch und realistisch an das Live-OP-Feld an. Hierbei müssen mehrere Faktoren berücksichtigt werden. Zum einen wird der Patient anders als in der präoperativen CT-Untersuchung seitengelagert. Außerdem verschieben sich die Niere und die Hilusanatomie im Rahmen der Nierenfreilegung, sodass das 3D-Modell entsprechend in jeder räumlichen

Achse verzerrt und angepasst werden muss. Neben Software-basierten Lösungen wird über die Durchführung einer intraoperativen CT-Diagnostik und Navigation nachgedacht.<sup>18</sup>

### Zukunft der roboterassistierten Nierenteilresektion

Die roboterassistierte Nierenteilresektion hat sich gegenüber der offenen und der laparoskopischen Nierenteilresektion durchgesetzt und wird auch in Zukunft die dominierende OP-Technik bleiben.<sup>19</sup>

Die Monopolstellung des DaVinci-Roboters von *Intuitive Surgical* ist beendet. Interessante und kostengünstigere Konkurrenzmodelle wie das *Hugo™ RAS System*<sup>20</sup> oder die *Senhance® Robotic Platform*<sup>21</sup> wurden bereits in kleinen Patientenkollektiven getestet und erhöhen den Innovationsdruck auf den Platzhirsch. Die Machbarkeit der roboterassistierten (transperitonealen sowie retroperitonealen) Nierenteilresektion mit dem DaVinci-Single-Port-System wurde bereits in Amerika und in Asien bewiesen,<sup>22</sup> und eine europäische Markteinführung wird nach erfolgreicher CE-Zertifizierung in den kommenden Jahren erwartet.<sup>23</sup> Vor allem für den begrenzten retroperitonealen Raum könnte das Single-Port-System eine vielversprechende und revolutionäre Technologie sein. Hierfür wurden bereits neue OP-Techniken publiziert, die nun in größeren Patientenkollektiven evaluiert werden müssen.<sup>24</sup>

Die Zukunft der roboterassistierten Nierenchirurgie liegt in der Fähigkeit der integrierten Bildgebung und Navigation inklusive automatisierter AR sowie in einem erweiterten sensorischen Funktionsumfang wie z. B. der Fähigkeit eines haptischen Feedbacks.<sup>25</sup>

Autor:

Dr. Michael Abenhardt

Universitätsklinik für Urologie und Andrologie

Uniklinikum Salzburg

E-Mail: m.abenhardt@salk.at

■0615

#### Literatur:

1 Ljungberg B et al.: EAU-Guidelines on renal cell carcinoma 2023. Präsentiert am EAU Annual Congress, Milan 2023. ISBN 978-94-92671-19-6 2 Bradshaw AW et al.: Robotic partial nephrectomy vs minimally invasive radical nephrectomy for clinical T2a renal mass: a propensity score-matched comparison from the ROSULA (Robotic

Surgery for Large Renal Mass) Collaborative Group. *BJU Int* 2020; 126(1): 114-23 3 Cacciamani GE et al.: Impact of surgical factors on robotic partial nephrectomy outcomes: comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2018; 200: 258-74 4 Garisto J et al.: Robotic versus open partial nephrectomy for highly complex renal masses: comparison of robotic partial nephrectomy. *Urol Oncol* 2018; 36(10): 471.e1-9 5 Rogers C et al.: Robotic partial nephrectomy: the real benefit. *Curr Opin Urol* 2011; 21(1): 60-4 6 Choi JE et al.: Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015; 67(5): 891-901 7 Albers P, Heidenreich A: Standardoperationen in der Urologie. Kapitel 1.3: Roboterassistierte organerhaltende Nierentumorchirurgie. 2. Auflage. Stuttgart, New York, Delhi, Rio: Georg Thieme Verlag KG, 2014. 36-8 8 Martinez O et al.: Feasibility of adopting retroperitoneal robotic partial nephrectomy after extensive transperitoneal experience. *World J Urol* 2020; 38(5): 1087-97 9 Harke NN et al.: Retroperitoneal versus transperitoneal robotic partial nephrectomy: a multicenter matched-pair analysis. *Eur Urol Focus* 2020; 7(6): 1363-70 10 Li M et al.: Laparoscopic and robotic-assisted partial nephrectomy: an overview of hot issues. *Urol Int* 2020; 104(9-10): 669-77 11 Buffi NM et al.: Robot-assisted partial nephrectomy for complex (PADUA Score ≥ 10) tumors: techniques and results from a multicenter experience at four high-volume centers. *Eur Urol* 2020; 77(1): 95-102 12 Sun Y et al.: Intraoperative ultrasound: technique and clinical experience in robotic-assisted renal partial nephrectomy for endophytic renal tumors. *Int Urol Nephrol* 2021; 53(3): 455-63 13 Di Cosmo G et al.: Intraoperative ultrasound in robot-assisted partial nephrectomy: state of the art. *Arch Ital Urol Androl* 2018; 90(3): 195-8 14 Yang YK et al.: Clinical benefits of indocyanine green fluorescence in robot-assisted partial nephrectomy. *Cancers* 2022; 14(12): 3032 15 Hughes-Hallett A et al.: Image guidance for all-TilePro display of 3-dimensionally reconstructed images in robotic partial nephrectomy. *Urology* 2014; 84(1): 237-42 16 De Backer P et al.: Improving augmented reality through deep learning: real-time instrument delineation in robotic renal surgery. *Eur Urol* 2023; 84(1): 86-91 17 Porpiglia F et al.: Three-dimensional augmented reality robot-assisted partial nephrectomy in case of complex tumours (PADUA ≥ 10): a new intraoperative tool overcoming the ultrasound guidance. *Eur Urol* 2020; 78(2): 229-38 18 Nimmagadda N et al.: Patient-specific, touch-based registration during robotic, image-guided partial nephrectomy. *World J Urol* 2022; 40(3): 671-7 19 Autorino R, Porpiglia F: Robotic-assisted partial nephrectomy: a new era in nephron sparing surgery. *World J Urol* 2020; 38(5): 1085-6 20 Gallioli A et al.: Initial experience of robot-assisted partial nephrectomy with Hugo™ RAS system: implications for surgical setting. *World J Urol* 2023; 41(4): 1085-91 21 Samalavicius NE et al.: Robotic surgery using Senhance® robotic platform: single center experience with first 100 cases. *J Robot Surg* 2020; 14(2): 371-6 22 Rich JM et al.: Transperitoneal versus retroperitoneal single-port robotic-assisted partial nephrectomy: an analysis from the Single Port Advanced Research Consortium. *Eur Urol Focus* 2023; 2405-4569 23 Carbonara U et al.: Single-port robotic partial nephrectomy: impact on perioperative outcomes and hospital stay. *Ther Adv Urol* 2023; 15: 17562872231172834 24 Pellegrino AA et al.: Simplifying retroperitoneal robotic single-port surgery: novel supine anterior retroperitoneal access. *Eur Urol* 2023; 84(2): 223-8 25 Malthouse T et al.: The future of partial nephrectomy. *Int J Surg* 2016; 36(Pt C): 560-7



Tipps und Tricks bei der offenen Nierenteilresektion

# Offene Nierenteilresektion – bereits eine historische Operation?

Mit diesem Titel habe ich bereits 2006 einen Vortrag gehalten – damals noch im Vergleich zur laparoskopischen Technik, die doch einige Einschränkungen aufwies und nur für ausgewählte Tumoren gut geeignet erschien. Heute ist diese Frage durch die breite Verfügbarkeit der robotisch assistierten Technik eher mit „ja“ zu beantworten.

**D**urch die zunehmend seltenere Anwendung der offenen Technik erscheint es sinnvoll, die eigenen Erfahrungen in der nun über 30-jährigen Anwendung dieser Technik für Interessierte festzuhalten.

Präoperativ ist es wichtig, sich in erster Linie anhand des CTs die Lage, Größe und Beziehung des Tumors zu kritischen Strukturen zu visualisieren – wie sieht die Gefäßversorgung aus?

## Lagerung

Die Operation erfolgt in strenger, zur tumortragenden Niere kontralateraler Seitenlage mit einem Ballon unter dem Rip-

penbogen und Abknicken des Tisches zur Überstreckung – der obere Arm wird unter leichtem Zug nach vorne auf einer Schiene gelagert, die gleichseitige Hüfte wird nach hinten gespannt und mit einem Gurt fixiert, damit der Raum zwischen Rippenbogen und Darmbeinkamm aufgeht (Abb. 1).

## Zugang

Der Zugang erfolgt im 11. Interkostalraum mit einer Inzision über der Spitze bzw. dem Ende der 12. Rippe und in Verlängerung derselben nach ventral distal mit dem Skalpell durch Haut und Subkutis bis auf die Faszie. Mit dem Kauter werden

## KEYPOINTS

- *Durch die breite Verfügbarkeit der robotisch assistierten Technik ist die offene Nierenteilresektion eher als historisch zu sehen.*
- *Nierentumoren sind in offener Technik in nahezu allen Lokalisationen organerhaltend zu operieren.*
- *Tumoren imponieren im CT meist ausgedehnter als intraoperativ, sodass mehr Nierengewebe erhalten werden kann als aufgrund der Bildgebung zu vermuten wäre.*

die Fasern des Musculus obliquus externus abdominis bzw. dorsal eventuell auch noch teilweise des distalen M. latissimus dorsi bis auf den Rippenknochen bzw. von der Spitze der 12. Rippe in Verlängerung der Oberkante der Rippe (= interkostal) nach ventral der M. obliquus externus und darunter der M. internus abdominis durchtrennt. Dann erfolgt mit dem Skalpell die vorsichtige Inzision der Faszie des M. transversus abdominis und dann ein stumpfes Auseinanderdrängen der Muskelfasern dieser innersten Schicht.

Mit diesem Zugang ist praktisch immer eine Resektion der 12. Rippe zu vermeiden. Der Schnitt kann je nach Konstitution des/der Patient:in relativ klein gehalten werden (Abb. 2).

## Präparation der Niere

Es folgt ein stumpfes Abschieben des Peritoneums nach medial und distal sowie der Pleura mit dem Finger bzw. einem Stieltupfer im laterokranialen Wundwinkel. Vorsichtige Inzision der Interkostalmuskulatur im dorsokranialen Wundwinkel unmittelbar an der Oberkante der Rip-

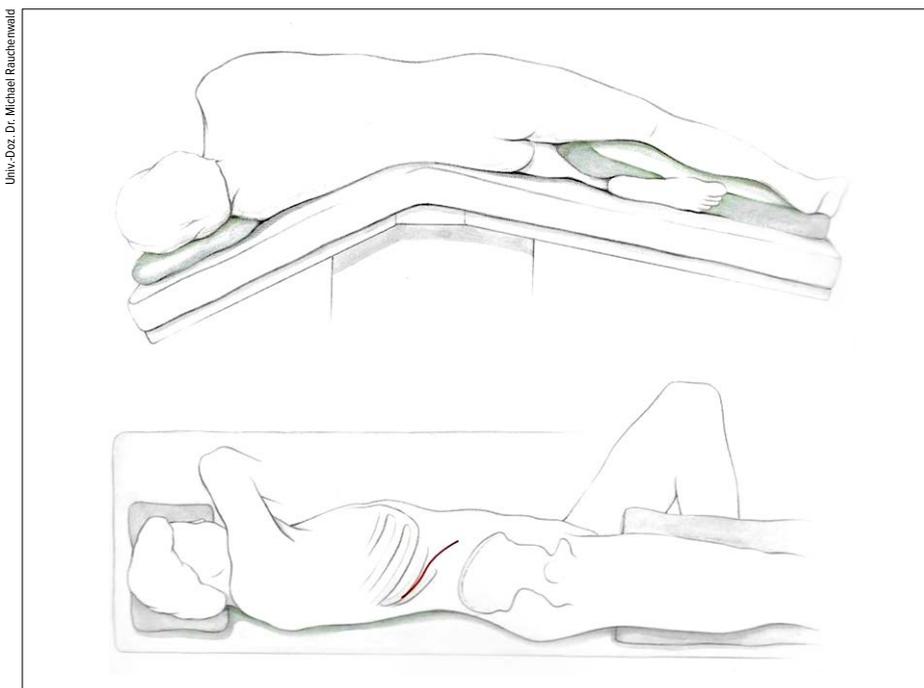


Abb. 1: Lagerung



Abb. 2: Zugang erfolgt im 11. Interkostalraum

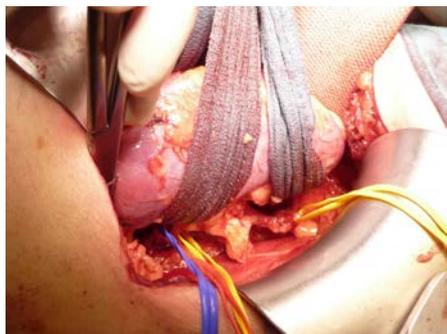


Abb. 3: Die Niere wird schonend und übersichtlich aus der Wunde gehoben



Abb. 4: Stumpfes Mobilisieren des Tumors im gesunden umgebenden Gewebe und Durchtrennen von Gefäßen

pe. Einsetzen eines Wundspretzers bzw. Bauchdeckenhalters bevorzugt nach Ricard oder Holzbach mit den jeweils großen Branchen unter Unterlegung mit einem gefalteten feuchten Bauchtuch.

Spannen der Gerota'schen Faszie und parallel zum Rand des Musculus psoas ca. 1 cm ventral desselben Inzision der Faszie mit dem Skalpell – weiteres Spalten der Faszie nach kranial und distal mit der Schere unter Beachtung der retroperitoneal verlaufenden Nerven. Es ist wichtig, die Nerven zu schonen, um eine postoperative Muskelatone der Flanke („Brotlaib“) zu vermeiden.

Mobilisation der retrorenalen Nierenfettkapsel distal des meist bereits tastbaren oder sichtbaren unteren Nierenpols und

Aufsuchen und Darstellen des proximalen Harnleiters. Vorsichtiges Umfahren und Anschlingen desselben mit einem (gelben) Vesselloop unter Schonung der begleitenden Gefäße. Nun dorsal der Niere Spalten der Fettkapsel und Eingehen auf die Rückfläche der Niere. Fassen der „oberen“ Lefze der Fettkapsel mit einer Triangel- oder runden Lungenfanzange und damit Spannen des Gewebes und Anheben der Niere. Scharfes und, wenn möglich, stumpfes Abpräparieren der Fettkapsel von der fibrösen Nierenkapsel. Hierbei Belassen von Teilen der Fettkapsel direkt über dem die Niere überragenden Tumoranteil. Komplettes Freilegen der gesamten Niere bis an den Hilus. Identifizieren der Nierenarterie(n) von dorsal-kranial kommend. Mobilisieren und Anschlingen des Arterienhauptstamms mit einem (roten) Vesselloop, wobei genug Platz für das Ansetzen eines Gefäß-Bulldogs geschaffen werden muss. Am besten von ventral (bzw. von wo immer am besten zugänglich) Darstellen und Anschlingen des Venenhauptstamms mit einem (blauen) Vesselloop, der doppelt um die Vene geschlungen wird, um diese später damit drosseln zu können. Die subtile Präparation des Gefäßstiels ist wichtig, um kein weiteres arterielles Gefäß zu übersehen, welches später bei der Tumorsektion zu einer die Übersicht beeinträchtigen Blutung führen könnte.

Wenn man mit einem genähten Tupferstreifen („Schauta-Tuch“) mit einer Schlinge jeweils den oberen und unteren Nierenpol umschlingt und alle 4 Streifenanteile mit einer Klemme fasst, kann man die gesamte Niere schonend und übersichtlich aus der Wunde herausheben (Abb. 3).

### Tumorsektion

Speziell bei hilusnahen, zentralen Tumoren sollte eine subtile und ausgiebige Präparation bis in den Hilus erfolgen. Von dorsal kann man über dem Nierenbecken gut unter die dorsale Parenchymlefe präparieren und diese quasi unterfahren. Von ventral muss man entlang der Gefäße sehr vorsichtig vorgehen. Als nächster Schritt erfolgt die intravenöse Gabe von ca. 100 ml 20% Mannit zur Nephroprotektion. Außerdem wird Crashed Ice in einem sterilen Plastiksackerl zum externen Kühlen vorbereitet. Hierzu wird der Inhalt eines gefrorenen Beutels mit steriler physiologischer NaCl-Lösung mit dem Hammer zerkleinert.

Markieren der Resektionslinie mit dem Kauter ca. 1 mm vom Tumorrund entfernt. Intrarenal gelegene Tumoren können intraoperativ mit Ultraschall (Small-Parts-Linear-Schallkopf) lokalisiert werden und am darüberliegenden Parenchym mit dem Kauter markiert werden.

Klemmen der Nierenarterie(n) nach der intravenösen Mannitgabe mit einem Gefäß-Bulldog. Ca. 1 min später Drosseln der Vene durch Anspannen des doppelt umschlungenen Vesselloops. Nun sollte die Niere deutlich Abblassen. Wenn möglich sofort nach Klemmen der Arterie ventral und dorsal Platzieren eines „flachen“ Sackerls mit dem sterilen Crashed Ice zur Oberflächenkühlung.

Oberflächliche Inzision des gesunden Nierengewebes entlang der markierten Linie mit dem Kauter. Dann mit einem Hirnspatel bzw. flachen Dissektor stumpfes Mobilisieren des Tumors im gesunden umgebenden Gewebe, wobei auftauchende Gefäße vor allem zum verbleibenden Nierengewebe hin bipolar koaguliert, „größere“ Gefäße durchtrennt und mit 4-0 Monocryl umstochen werden (Abb. 4).

Nach allseitigem „Aus Schälen“ des Tumors im gesunden Nierengewebe, Absetzen über einer zarten Klemme in der Tiefe oder Umstechung der Absetzungsstelle. Zentrale Tumoren werden vom Nierenbecken und den größeren Gefäßen möglichst abgelöst. Ein eröffnetes Hohlraumssystem wird mit 4-0 Monocryl 2-reihig fortlaufend verschlossen und die Dichtigkeit überprüft, indem das Hohlraumssystem retrograd, über eine oberhalb des angespannten gelben Vesselloops in den Nierenbecken-Harnleiter-Übergang eingestochene dünne Subkutanadel mit ca. 5 ml verdünnter Betaisodona-Lösung gefüllt wird. BI-Lösung kann abgespült werden, Methylenblau würde alles intensiv einfärben. Bei sehr breiter Eröffnung des Hohlraumsystems ist es ratsam, gleich antegrad eine Doppel-J-Harnleiterschleife über diese Öffnung einzulegen.

Nach Absetzen des Tumors kann am Tumorgrund oder an Stellen, wo der Verdacht entstand, dass die Tumorkapsel verletzt worden wäre, ein Kontrollschnitt entnommen werden. Versorgen weiterer Gefäßlumina mit gezielten Umstechungen.

### Abschluss der Operation

Eröffnen des venösen Blutstroms durch Lockern des Vesselloops und weitere Um-



Abb. 5: Der „Stempel“ wird durch Füllen eines sterilen OP-Handschuhs mit Kugeltupfern in Größe des entfernten Tumors geformt



Abb. 6: „Stempel“ vorsichtig entfernen und das Vlies vorsichtig niederhalten



Univ.-Doz. Dr. Michael Rauchenwald (8)

stechung bei Bedarf. Entscheidung zum lediglichen Auskleben der Resektionsfläche mit einem oder mehreren Tachosil-Vliesen oder Verschluss der Nierenwunde durch möglichst spannungsfreie Adaptation der Resektionsflächen mittels parenchymdurchgreifender 1er oder 2er PDS-Nähte mit großer CT-1-Nadel. Letztere Methode hat den Vorteil der besseren Abdichtung auch des Hohlraumsystems bei dem Nachteil von mehr geschädigten Nephronen. Wichtig ist, die Nahtlinie so zu legen und die Parenchymränder so zu adaptieren, dass die geringste Spannung auf das Nierengewebe kommt. Vor Spannen der im Abstand von 8–10 mm gelegten Nähte Unterlegen derselben in der Tiefe der Wunde mit einem Tabotamp-Röllchen und Ausfüllen der Wunde mit Floseal oder einem vergleichbaren Hämostyptikum. Gleichmäßiges Spannen der Nähte und Knüpfen derselben von den Ecken der Naht kommend.

Eröffnen auch des arteriellen Blutstroms und Notieren der Ischämiezeit, die unter 30 min bleiben sollte. Allerdings sind eine saubere Resektion im Gesunden und eine subtile Blutstillung wichtiger als das exakte Einhalten dieser Zeitgrenze. Neuerliche Gabe von Mannit – 2. Hälfte der Infusionsflasche von 200 ml.

Das Auskleben der Resektionsfläche ist sicher die nephronsparendste Methode. Bei arteriellen Blutungen von der auszuklebenden Resektionsfläche müssen weitere gezielte Umstechungen gesetzt werden. Geringe venöse Blutungen stehen üblicherweise durch das Abkleben.

Ein Tachosil-Vlies von entsprechender Größe, es sollte allseits den Resektionsrand um ca. 3/4–1 cm überlappen, erst beim Auflegen gut anfeuchten und in den Resektionstrichter anmodellieren und mindestens 3 min mit einem „Stempel“ anpressen. Der

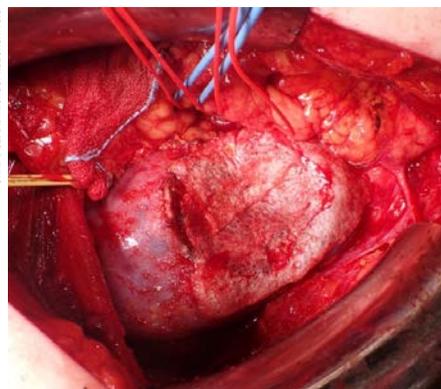


Abb. 6: „Stempel“ vorsichtig entfernen und das Vlies vorsichtig niederhalten

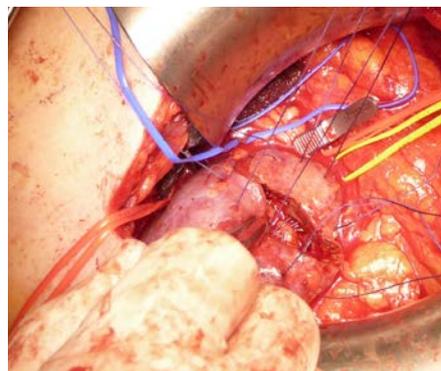


Abb. 7: Parenchymnaht vorgelegt

„Stempel“ wird durch Füllen eines sterilen OP-Handschuhs mit Kugeltupfern in Größe des entfernten Tumors geformt, wobei meist am besten der „Daumen“ des Handschuhs geeignet ist. Damit wird garantiert, dass das Vlies allseits gut angepresst wird (Abb. 5). Dabei muss eine ausreichende Befeuchtung durch Überschütten mit steriler Kochsalzlösung garantiert sein. Am Ende der Anpresszeit den „Stempel“ vorsichtig entfernen und dabei mit dem Rücken einer Pinzette das Vlies niederhalten (Abb. 6).

Bei unzureichender Blutstillung eventuell Anpresszeit verlängern und/oder

mit einem weiteren Vlies ergänzen. Wenn das Vlies deutliche „Blasen“ aufwirft, muss es nochmals entfernt werden und die Blutungsquelle gesucht und umstochen werden.

Auch bei Nahtverschluss des Parenchyms kann die Nahtlinie mit einem Tachosil-Vlies abgedeckt werden, um Stichkanalblutungen zu stoppen (Abb. 7). Die Niere wird in ihre Loge reponiert und die Fettkapsel darüber locker adaptiert, wobei bei lediglich ausgeklebter Nierenwunde ein Teil der Fettkapsel in die Vertiefung eingefügt und die Kapsel darüber verschlossen werden sollte. Hinter die Niere Einlegen eines Blake-Drains und Wundverschluss durch 2-schichtige Adaptation der Muskulatur (tiefe Schicht = Mm. transversus et obliquus internus bzw. oberflächliche Schicht = M. obliquus externus) mit sogenannten Flaschenzugnähten, die die Muskelränder einerseits gut adaptieren und die Durchblutung andererseits nicht zu sehr abschnüren.

## Fazit

Aus meiner Sicht ist es mit dieser Methode möglich, Nierentumoren in nahezu allen Lokalisationen organerhaltend zu operieren. Erfahrungsgemäß imponieren die Tumoren im CT ausgedehnter als intraoperativ, sodass meist viel mehr Nierengewebe erhalten werden kann als aufgrund der Bildgebung zu vermuten wäre. ■

Autor:

Univ.-Doz. Dr. **Michael Rauchenwald**  
Facharzt für Urologie und Andrologie, Klagenfurt  
E-Mail: m.rauchenwald@aon.at

■0615

## Literatur:

beim Verfasser



Immuncheckpoint-Inhibitor-Kombinationstherapien

# Erstlinientherapie des metastasierten, klarzelligen Nierenzellkarzinoms

In den letzten 5 Jahren haben sich Immuncheckpoint-Inhibitor(ICI)-Kombinationen in der Erstlinientherapie des metastasierten, klarzelligen Nierenzellkarzinoms (RCC) als Therapiestandard durchgesetzt. Mittlerweile stehen vier verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Jede davon wurde aufgrund ihrer Überlegenheit gegenüber Sunitinib im Gesamtüberleben (OS) und/oder progressionsfreien Überleben (PFS) und in der objektiven Remissionsrate (ORR) zugelassen.

Für Patienten mit günstigem International-Metastatic-Renal-Cell-Carcinoma-Database-Consortium(IMDC)-Risiko<sup>1</sup> gibt es drei mögliche Therapiekombinationen zur Auswahl. Diese bestehen aus einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) und einem PD-1-Inhibitor: Lenvatinib+Pembrolizumab, Axitinib+Pembrolizumab oder Cabozantinib+Nivolumab. Für Patienten mit intermediärem oder ungünstigem IMDC-Score bestehen diese drei Optionen ebenfalls und darüber hinaus noch die Möglichkeit einer dualen ICI-Inhibition, bestehend aus dem PD-1-Inhibitor Nivolumab in Kombination mit dem CTLA4-Inhibitor („cytotoxic T lymphocyte associated protein 4 inhibitor“) Ipilimumab. Der Therapiealgorithmus wird in den ESMO-Leitlinien<sup>2</sup> (European Society for Medical Oncology) dargestellt (Abb. 1).

Aufgrund von wenigen Vergleichsstudien zwischen diesen insgesamt vier Optionen werden die Studienergebnisse oft indirekt miteinander verglichen. Hierbei muss aber bedacht werden, dass sich die Nachbeobachtungszeit zwischen den einzelnen Studien erheblich unterscheidet und dass auch die Populationen zum Teil schwer vergleichbar waren. In den Studien mit Lenvatinib+Pembrolizumab oder Axitinib+Pembrolizumab waren deutlich mehr Patienten mit günstigem IMDC-Risiko als in den beiden anderen Studien mit Nivolumab+Ipilimumab oder Nivolumab+Cabozantinib (32% und 31% vs. jeweils 23%). In beiden Studien mit Pembrolizumab waren auch weniger Patienten mit zwei oder mehr Organen mit Metastasen vertreten (71,7% und 73% vs. 79% und 80%).

## KEYPOINTS

- Alle ICI-Kombinationstherapien verlängern im Vergleich zu Sunitinib das Überleben in der ITT-Population und bei Patienten mit intermediär-ungünstigem Risiko.
- Bei Patienten mit günstigem IMDC-Risiko konnte bislang keine ICI-Kombination das Überleben verbessern.
- Doppelt so viele Komplettremissionen mit ICI-Kombination sollten Anlass genug sein, (nahezu) alle Patienten mit einer ICI(bzw. mit einer ICI-TKI)-Kombination zu behandeln.
- Die beste Therapiewahl kann wegen fehlender Vergleichsstudien und unterschiedlicher Populationen/Beobachtungszeiträume nur schwer definiert werden.
- Derzeit sind klinische Faktoren wie Remissionsdruck, Differenzierungsgrad, Inflamationsstatus, Metastasenlokalisationen und Toxizitätsprofile therapeutisch entscheidend.
- Ausständige Daten müssen ehe baldigst zur Verfügung gestellt werden.

## Nachbeobachtungszeit & OS in „Intention to treat“(ITT)-Population

Das mediane Überleben in der ITT-Population kann bei allen vier Kombinationen mehr oder weniger verglichen werden und beträgt zwischen 47,2 und 55,7 Monaten (Tab. 1). Die größte Risikoreduktion bezüglich Tod wurde bei den Kombinationen Nivolumab+Cabozantinib (30%) und Nivolumab+Ipilimumab (28%) beobachtet.

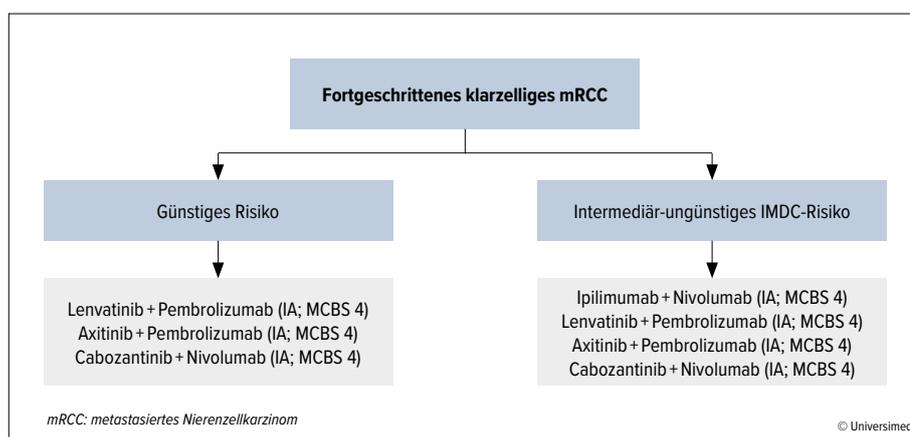


Abb. 1: ESMO-Leitlinien zur Erstlinientherapie bei klarzelligem mRCC (nach Powles T et al. 2021)<sup>2</sup>

Alle Risikogruppen	Nivolumab + Ipilimumab <sup>3</sup>	Axitinib + Pembrolizumab <sup>4</sup>	Cabozantinib + Nivolumab <sup>5</sup>	Lenvatinib + Pembrolizumab <sup>6</sup>
Medianes Follow-up (Monate)	67,7	67,2	44	48
Medianes Gesamtüberleben (Monate)	55,7	47,2	49,5	53,7
Risikoreduktion Tod (%)	28	16	30	21

Tab. 1: Updates der Erstlinientherapie-Studien zum Gesamtüberleben in der ITT-Population<sup>3-6</sup>

Alle Risikogruppen	Nivolumab + Ipilimumab <sup>3</sup>	Axitinib + Pembrolizumab <sup>4</sup>	Cabozantinib + Nivolumab <sup>5</sup>	Lenvatinib + Pembrolizumab <sup>6</sup>
ORR (%)	39,3	60,6	56	71,3
Risikoreduktion für primäre Progression (%)	14	31	41	53
Komplettremission (%)	12	11,6	13,3	18,3
Mediane Ansprechdauer (Monate)	Nicht erreicht (NR-NE)	23,6	22,1	26,7
Medianes PFS (Monate)	12,3	15,7	16,6	23,9

ORR: objektive Remissionsrate, PFS: progressionsfreies Gesamtüberleben

Tab. 2: Medianes PFS, Ansprechrate und Dauer des Ansprechens in der ITT-Population<sup>3-6</sup>

Intermediär-ungünstiges IMDC-Risiko	Nivolumab + Ipilimumab <sup>3</sup>	Axitinib + Pembrolizumab <sup>4</sup>	Cabozantinib + Nivolumab <sup>5</sup>	Lenvatinib + Pembrolizumab <sup>6</sup>
Medianes OS (Monate)	47 vs. 26,6	42,2	49,5 vs. 29,2	47,9 vs. 34,3
Hazard-Ratio OS	0,68	0,76	0,65	0,74
Medianes PFS (Monate)	11,6 vs. 8,3	13,8 vs. 8,3	15,6 vs. 7,1	22,1 vs. 5,9
Hazard-Ratio PFS	0,73	0,68	0,56	0,43
ORR (%)	42 vs. 27	56,8 vs. 34,9	52,6 vs. 23	Nicht genannt
Komplettremission (%)	11 vs. 2	10,9 vs. 3	12,4 vs. 3,5	Nicht genannt
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate)	Nicht erreicht (50,9–NE)	Nicht genannt	Nicht genannt	Nicht genannt

ORR: objektive Remissionsrate  
OS: Gesamtüberleben  
PFS: progressionsfreies Gesamtüberleben

Tab. 3: Überleben, Ansprechrate, Dauer des Ansprechens und PFS in der intermediär-ungünstigen Population<sup>3-6</sup>

### Medianes PFS, Ansprechraten und Ansprechdauer in ITT-Population

Aus der tabellarischen Darstellung des medianen PFS, der Ansprechraten und der Dauer des Ansprechens in der ITT-Population (Tab. 2) wird ersichtlich, dass mit einer TKI-ICI-Kombination zwar im indirekten Vergleich höhere Remissionsraten erreicht wurden, Komplettremissionen wurden aber mit allen vier Therapiemöglichkeiten erzielt und die Dauer des Ansprechens erscheint mit Abstand am besten mit der dualen ICI-Kombination –

hierbei ist nach einer medianen Beobachtungszeit von 67,7 Monaten die mediane Ansprechdauer noch nicht erreicht.

### Ergebnisse in der intermediär-ungünstigen Population

In den Ergebnissen für Überleben, Ansprechrate, Dauer des Ansprechens und PFS der intermediär-ungünstigen Population (Tab. 3) fällt auf, dass die Risikoreduktion in Bezug auf Tod am besten für Nivolumab + Ipilimumab (HR: 0,68) und Nivolumab + Cabozantinib (HR: 0,65) aus-

fällt. ICI-TKI-Kombinationen sind hingegen besser als duale ICI-Kombinationen bezogen auf das längere PFS und auch die höhere Ansprechrate. Leider werden einige wichtige Daten nicht berichtet, obgleich diese vorhanden sein müssen. Darunter fallen Remissionsraten und Komplettremissionsraten in der intermediär-ungünstigen Population mit Lenvatinib + Pembrolizumab und weiters die Dauer des Ansprechens mit allen TKI-ICI-Kombinationen. Hier liegen nur Daten für die duale ICI-Kombination vor. Wenn Daten nicht gezeigt werden, gewinnt man

Günstiges IMDC-Risiko	Nivolumab + Ipilimumab <sup>3</sup>	Axitinib + Pembrolizumab <sup>4</sup>	Cabozantinib + Nivolumab <sup>5</sup>	Lenvatinib + Pembrolizumab <sup>6</sup>
Medianes OS (Monate)	74,1 vs. 68,4	Nicht genannt 42-Monats-Raten 72,3 vs. 73	47,6 vs. nicht erreicht	Nicht erreicht vs. 59,9
Hazard-Ratio OS	0,94	1,17	1,07	0,94
Medianes PFS (Monate)	12,4 vs. 28,9	20,7 vs. 17,8	21,4 vs. 13,9	28,6 vs. 12,9
Hazard-Ratio PFS	1,60	0,76	0,72	0,50
ORR (%)	29 vs. 54	68,8 vs. 50,4	67,6 vs. 45,8	Nicht berichtet
Komplettremission (%)	13 vs. 6	11,6 vs. 6,1	16,2 vs. 9,7	Nicht berichtet
Mediane Dauer des Ansprechens (Monate)	61,5 vs. 33,2	Nicht berichtet	Nicht berichtet	Nicht berichtet
<i>ORR: objektive Remissionsrate</i> <i>OS: Gesamtüberleben</i> <i>PFS: progressionsfreies Gesamtüberleben</i>				

Tab. 4: Überleben, Ansprechrate, Dauer des Ansprechens und PFS in der Population mit günstigem IMDC-Risiko<sup>3-6</sup>

schnell den Eindruck, sie sollen bewusst nicht gezeigt werden, was die Euphorie über die initialen Ergebnisse ein wenig reduziert.

### Ergebnisse in der Population mit günstigem IMDC-Risiko

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für die Population mit günstigem IMDC-Risiko (Tab. 4) zeigt keinen Überlebensvorteil der neuen ICI-Kombinationen gegenüber Sunitinib. TKI-ICI-Kombinationen sind jedoch in Bezug auf das PFS und die Remissionsrate besser. Wenn man aber die Komplettremissionsrate betrachtet, so ist sie bei allen ICI-Kombinationen, selbst bei dualer ICI-Kombination, höher als bei Sunitinib. Wie schon zuvor angemerkt ist es bedauerlich, dass die Dauer des Ansprechens für die drei ICI-TKI-Kombinationen bislang nicht gezeigt wurde.

### Sicherheitsprofile im indirekten Vergleich

Die Toxizitätsprofile der vier Kombinationen unterscheiden sich sichtlich voneinander. Bei der dualen ICI-Kombination stellen die vier Gaben Ipilimumab oft eine Herausforderung dar und dabei ist auch der Bedarf an Hochdosiskortikosteroiden am höchsten (30%). Dafür ist die Erhaltungphase danach mit einer Nivolumab-Monotherapie vergleichsweise einfach.

Bei den ICI-TKI-Kombinationen stellt die permanente Gabe des TKI wiederum die Herausforderung dar, weswegen man im klinischen Alltag bei gutem Ansprechen oft zu einer Therapiede Eskalation übergeht, die entweder eine TKI-Dosisreduktion beinhaltet oder sogar das Weglassen des TKI.

### Fazit

Insgesamt muss festgehalten werden, dass diese Therapien in die Hände eines erfahrenen Betreuers mit hohen Fallzahlen gehören, denn das frühzeitige Erkennen von Toxizitäten und die korrekte und zeitnahe Intervention sind von erheblicher Bedeutung. ■

Autorin:

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

Universitätsklinik für Urologie

Medizinische Universität Wien

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

■0615

### Literatur:

- Heng DY et al.: External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013; 14(2): 141-8
- Powles T et al.: ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2021; 32(12): 1511-9
- Motzer RJ et al.: Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 2022; 128(11): 2085-97
- Rini BI et al.: Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma: 5-year analysis of KEYNOTE-426. *J Clin Oncol* 2023; 41(17): Abstract No. LBA4501
- Burotto M et al.: Nivolumab plus cabozantinib vs sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC): 3-year follow-up from the phase 3 CheckMate 9ER trial. *J Clin Oncol* 2023; 41(6): Abstract No. 603/Erratum
- Motzer RJ et al.: Final prespecified overall survival (OS) analysis of CLEAR: 4-year follow-up of lenvatinib plus pembrolizumab (L+P) vs sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol* 2023; 41(16): Abstract No. 4502



## Nierenzellkarzinom (RCC)

# Systemtherapie bei nichtklarzelligen Nierenzellkarzinomen

Das nichtklarzellige Nierenzellkarzinom (nccRCC) vereint unter anderem die Subtypen des papillären und chromophoben RCC in seiner Kategorie. Gerade im metastasierten Setting gestalten sich die Leitlinienempfehlungen für eine Systemtherapie des nccRCC sehr dünn und Therapieregime schwierig. Im Folgenden eine Zusammenfassung der rezentesten Daten.

**D**ie heterogene Gruppe der nichtklarzelligen RCC (nccRCC) zeigt eine Häufigkeit von ca. 20–25%. Zu den häufigsten histologischen Subtypen dieser Gruppe gehören das papilläre RCC und das chromophobe RCC. Im lokalisierten Setting ist die chirurgische Resektion wie beim hellzelligen RCC die Therapie der Wahl und zeigt ein vergleichbares Überleben zwischen den einzelnen Subtypen (5-Jahres-Gesamtüberleben bei nichtmetastasierten chromophoben, papillären und hellzelligen RCC: 91% vs. 82% vs. 81%).

## Systemtherapie

Im metastasierten Status gestaltet sich die Therapie der nccRCC deutlich schwieriger im Vergleich zu den ccRCC. Die Empfehlungen der Leitlinien (EAU, ESMO und NCCN) sind dazu sehr schwach, da in den versierten immunonkologisch (IO) basierten Zulassungsstudien der Erstlinienkombinationstherapie zumeist nur ccRCCs eingeschlossen wurden.

Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-Monotherapien (idem zu den ccRCCs) zeigten bis dato nur geringe Erfolge mit einer objektiven Ansprechrate zwischen 4 und 28%. Das durchschnittliche progressionsfreie Überleben (PFS) lag nur bei knapp 8 Monaten. Neue therapeutische Entwicklungen zeigen jedoch ein verbessertes Outcome (objektive Ansprechrate 23–72%; PFS bis 21 Monate) durch eine personalisiertere Therapie mit MET-Inhibitoren bei „MET-driven“-Tumoren oder eine Kombination aus Immuntherapie und zielgerichteten Therapien bei molekular basierten RCC

(„*FH*-deficient“ RCC; „*SDH*-deficient“ RCC; „*ALK*-rearranged“ RCC; „*TFEB*-alteriertes“ RCC; „*TFE3*-rearranged“ RCC oder *ELOC*-mutiertes RCC).

Die nccRCCs sind eine sehr heterogene Erkrankungsgruppe, gekennzeichnet durch eine signifikant unterschiedliche Mutationslandschaft. Die molekulare Analyse von 161 papillären RCC der TCGA-Kohorte zeigte, dass der papilläre RCC-Typ 1 vor allem durch *MET*-Alterationen geprägt ist, während der papilläre RCC-Typ 2 somatische Mutationen im *NRF2-ARE*-Signalweg hat, mit einem Verlust von *CDKN2A*. Im Unterschied dazu zeigen chromophobe RCC hauptsächlich *TP53*- und *PTEN*-Mutationen, Alterationen in der mitochondrialen DNA und Alterationen im *mTOR*-Signalweg (23%). Diese unterschiedlichen Mutationen innerhalb der nccRCC-Gruppe liefern eine essenzielle Erklärung, warum nccRCCs auf die verschiedenen IO-basierten Kombinationen unterschiedlich ansprechen.

## nccRCC (ausgenommen chromophobe RCC)

Die objektiven Ansprechraten beim papillären RCC liegen bei 23% (Cabozantinib-Monotherapie), 25,4% (Pembrolizumab-Monotherapie), 15% (Lenvatinib/Everolimus), 29% (Savolitinib/Durvalumab) und sind somit deutlich geringer als bei den folgenden Kombinationen aus Nivolumab/Cabozantinib (ORR: 47%), Atezolizumab/Cabozantinib (COSMIC-021, ORR: 47%) und Lenvatinib/Pembrolizumab (ORR: 52,9%). Ein Update zu den Kombinationen

## KEYPOINTS

- Das nichtklarzellige RCC stellt eine heterogene Erkrankungsgruppe dar.
- Die Mutationslandschaft unterscheidet sich beim nichtklarzelligen RCC je nach histologischem Subtyp wesentlich.
- IO-basierte Kombinationen (IO plus TKI) wie Lenvatinib/Pembrolizumab und Cabozantinib/Nivolumab zeigen die höchste Effizienz bei der Gruppe nichtchromophober nichtklarzelliger RCC.
- Das chromophobe RCC zeigte bis dato die besten Ansprechraten bei Lenvatinib-basierten Kombinationen.
- Sarkomatoide nccRCC sollten, wie sarkomatoide ccRCC, mit IO-basierten Kombinationen behandelt werden.

Lenvatinib/Pembrolizumab (Lee CH et al.: Keynote-B61-Studie: Abstract No. 4518) und Nivolumab/Cabozantinib (Lee CH et al.: Abstract No. 4537) gab es am ASCO-Kongress 2023. Somit liefern die beiden Kombinationen Lenvatinib/Pembrolizumab und Cabozantinib/Nivolumab im Moment die Daten mit dem höchsten Evidenzlevel bei nichtchromophoben nccRCC.

Die KNB61-Studie ist die größte prospektive Phase-II-Studie, welche die Kombination aus Lenvatinib/Pembrolizumab bei nccRCC in der Erstlinie untersuchte. Eingeschlossen wurden 158 nccRCC-Patienten, davon waren 59% papilläre RCC, knapp 18% chromophobe RCC, 13% nichtklassifizierte RCC und 3% Translokationskarzinome. Nach einem Follow-up von 14,9 Monaten lag die ORR der Ge-

samtpopulation bei 49,4%. Nach 12 Monaten waren 63% aller Patienten progressionsfrei und 82% waren am Leben. Das mediane PFS lag erstaunlicherweise bei 17,9 Monaten. Die Ansprechraten waren homogen und kongruent zwischen den einzelnen histologischen Subtypen (papilläres RCC: 53,8%; Translokationskarzinom: 66,7%; nichtklassifizierte RCC: 52,4%). Die Nebenwirkungsprofile waren ähnlich zu den Vorergebnissen ohne neue Toxizitäten.

Das Update zur Phase-II-Studie aus Nivolumab/Cabozantinib (McGregor BA et al.: Abstract No. 4520) wurde ebenfalls am ASCO 2023 präsentiert. Es wurden im Vergleich zur KNB61-Studie deutlich weniger Patienten eingeschlossen, primär 47, und nach Ausschluss der chromophoben RCC erhielten 40 Patienten ein Follow-up von 34 Monaten. Ein weiterer negativer Punkt ist, dass in dieser Studie nicht alle Patienten Nivolumab/Cabozantinib in der Erstlinie erhielten. 14 (35%) Patienten hatten bereits eine vorangegangene Therapielinie. Die Ansprechraten waren insgesamt 41% und 54% bei den nichtchromophoben nccRCC und somit vergleichbar mit den KNB61-Daten. Das mediane PFS war 13 Monate und das mediane Gesamtüberleben lag bei 28 Monaten.

### Chromophobes RCC

Interessanterweise zeigen die unterschiedlichsten Systemtherapien beim chromophoben RCC ein deutlich geringeres Ansprechen im Vergleich zu den non-chromophoben nccRCC. Die objektive Ansprechrate liegt bei 9% (Pembrolizumab-Monotherapie) und 11% (Cabozantinib/Atezolizumab). Es muss stets erwähnt werden, dass die Fallzahlen der chromophoben RCC in den jeweiligen Studien sehr klein waren. Die höchsten Ansprechraten konnte man bis dato in einer sehr kleinen Fallserie (n=9) durch eine Lenvatinib-basierte Kombination erzielen. Im Detail lag die objektive Ansprechrate bei 44% durch die Kombination aus Lenvatinib und Everolimus, während die Ansprechrate für diese Kombination beim papillären RCC gering war (ORR: 15%). Eine mögliche Erklärung der sehr hohen ORR liegt im Mutationsprofil (Alterationen im *mTOR*-Signalweg). Die KNB61-Studie (Lenvatinib/Pembrolizumab) inkludierte insgesamt 29 chromophobe RCC

und präsentiert somit die größte Fallserie beim chromophoben RCC. Die objektive Ansprechrate lag hier immerhin bei 27,6%.

### Sarkomatoide/rhabdoide nccRCC

Wie wir bereits aus der explorativen Subgruppenanalyse der CM214-Studie wissen, ist die duale IO-Therapie (Nivolumab/Ipilimumab) in der Erstlinie beim sarkomatoiden ccRCC primär vorzuziehen. Das mediane PFS lag in dieser speziellen Population bei 26,5 Monaten. Die ORR war 61% mit einer kompletten Remissionsrate von 19%. Bei PD-L1- und sarkomatoiden ccRCC sind die Daten zu Nivolumab/Ipilimumab nochmals besser (ORR: 70%, CR: 22%). Das mediane PFS und OS sind noch immer nicht erreicht. Mit der Fragestellung, ob man diese Daten auch auf die sarkomatoiden/rhabdoiden (s/r) nccRCC übertragen kann, hat sich Chris Labaki (Labaki C et al.: Abstract No. 4519) beim ASCO 2023 auseinandergesetzt. Es handelt sich dabei um die bisher größte retrospektive Fallserie an nccRCC mit insgesamt 533 Patienten, 103 Patienten (s/r nccRCC) im Vergleich zu 430 Patienten und einem ns/nr nccRCC. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben, der sekundäre Endpunkt die Ansprechrate. Eine IO-basierte Kombinationstherapie wurde mit einer zielgerichteten TKI-Therapie in der jeweiligen Gruppe verglichen. Bei den s/r nccRCC und IO-basierter Kombinationstherapie erhielten 70% der Patienten die duale

IO (Nivolumab/Ipilimumab). Die IO-basierten Kombinationen zeigten, kongruent zu den Daten beim sarkomatoiden ccRCC, ein signifikant besseres Ansprechen (ORR: 34,5% vs. 10,9%) und Überleben (medianes OS: NR vs. 7 Monate) in der Gruppe mit s/r nccRCC im Vergleich zum zielgerichteten TKI-Therapiearm. Dadurch erzielt man eine 75%ige Reduktion des Risikos, am Tumor zu sterben, und eine 60%ige Reduktion des Risikos für ein Therapieversagen.

### Triplet-Therapie bei nccRCC?

Der therapeutische Nutzen einer Triplet-Therapie (Cabozantinib+Nivolumab/Ipilimumab) im Vergleich zu Nivolumab/Ipilimumab wurde beim ccRCC bereits in der Phase-III-Studie COSMIC-313 untersucht. Obwohl das PFS in der Triplet-Therapie signifikant länger als bei Nivolumab/Ipilimumab war (HR: 0,73), gab es jedoch auch signifikant mehr dementsprechende Toxizitäten (Grad-3-4-Nebenwirkungen: 79% vs. 56%). Am ASCO-Kongress 2023 wurden nun die ersten Daten derselben Triplet-Therapie beim nccRCC präsentiert (McGregor BA et al.: Abstract No. 4520). Von den 38 nccRCC-Patienten hatten 19 papilläre RCC und 11 chromophobe RCC. Die ORR war 21% mit einem medianen PFS von 8,9 Monaten. Interessanterweise zeigte die Triplet-Kombination ein gutes Ansprechen auch bei den chromophoben RCC. Die Toxizitätsrate war jedoch sehr hoch. Insgesamt entwickelten 73% aller

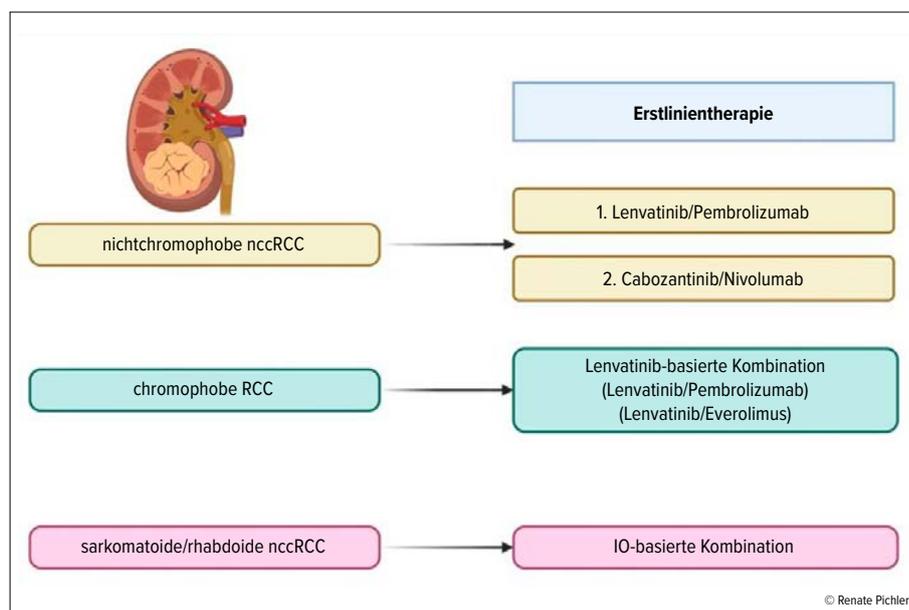


Abb. 1: Grafische Übersicht über die Erstlinientherapie der nccRCC-Subtypen (persönliche Meinung)

Patienten Grad-3-4-Toxizitäten. Die häufigste davon waren Transaminasenerhöhungen (34%). 29% aller Patienten brauchten zudem Hochdosiskortisontherapien und 13% haben die Therapie wegen Nebenwirkungen abbrechen müssen.

### Persönliches Fazit

Trotz Phase-II-Daten präsentiert sich die Kombination aus Lenvatinib/Pembrolizumab als Gamechanger in der Erstlinienbehandlung des metastasierten nccRCC. Auch Nivolumab/Cabozantinib zeigen eine ähnliche Effizienz, jedoch bei deutlich geringerer Fallzahl an Patienten. Die chromophoben RCC stellen durch ihr Mutationsprofil eine therapeutische Besonderheit und Herausforderung dar. Kleine Fallserien zeigen hierzu ein gutes Ansprechen auf Lenvatinib-basierte Kombinationen (Lenvatinib/Everolimus oder Lenvatinib/Pembrolizumab). Sarkomatoide/rhabdoide nccRCC sollten ebenso wie die sarkomatoiden ccRCC mit einer IO-basierten Kombination

und nicht mit einer zielgerichteten TKI-basierten Therapie alleine behandelt werden (Abb. 1).

Autorin:  
Ass.-Prof. PD Dr. **Renate Pichler**, PhD, FEBU  
Univ.-Klinik für Urologie  
Comprehensive Cancer Center Innsbruck (CCCI)  
Medizinische Universität Innsbruck  
E-Mail: reate.pichler@i-med.ac.at  
■0615

### Literatur:

● An J et al.: Patient characteristics and survival outcomes of non-metastatic, non-clear cell renal cell carcinoma. *Front Oncol* 2021; 11: 786307 ● Bedke J et al.: The 2022 updated European Association of Urology Guidelines on the use of adjuvant immune checkpoint inhibitor therapy for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2023; 83(1): 10-4 ● Choueiri TK et al.; COSMIC-313 investigators: Cabozantinib plus nivolumab and ipilimumab in renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2023; 388(19): 1767-78 ● Garje R et al.: Comprehensive review of chromophobe renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021; 160: 103287 ● Hutson TE et al.: A single-arm, multicenter, phase 2 study of lenvatinib plus everolimus in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma. *Eur*

*Urol* 2021; 80(2): 162-70 ● Labaki C et al.: Efficacy of first-line (1L) immunotherapy (IO)-based regimens in patients with sarcomatoid and/or rhabdoid (S/R) metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC): results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC). *J Clin Oncol* 2023; 41(16): Abstract No. 4519 ● Lee CH et al.: First-line lenvatinib + pembrolizumab treatment across non-clear cell renal cell carcinomas: results of the phase 2 KEYNOTE-B61 study. *J Clin Oncol* 2023; 41(16): Abstract No. 4518 ● Lee CH et al.: Nivolumab plus cabozantinib in patients with non-clear cell renal cell carcinoma: updated results from a phase 2 trial. *J Clin Oncol* 2023; 41(16): Abstract No. 4537 ● Malouf GG et al.: Non-clear cell renal cell carcinomas: biological insights and therapeutic challenges and opportunities. *Clin Adv Hematol Oncol* 2017; 15(5): 409-18 ● Marchetti A et al.: The molecular characteristics of non-clear cell renal cell carcinoma: What's the story morning glory? *Int J Mol Sci* 2021; 22(12): 6237 ● McGregor BA et al.: Phase II study of cabozantinib (Cabo) with nivolumab (Nivo) and ipilimumab (Ipi) in advanced renal cell carcinoma with variant histologies (RC-Cvh). *J Clin Oncol* 2023; 41(16): Abstract No. 4520 ● Pal SK et al.: Cabozantinib in combination with atezolizumab for advanced renal cell carcinoma: results from the COSMIC-021 study. *J Clin Oncol* 2021; 39(33): 3725-36 ● Tannir NM et al.: Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment of patients with advanced sarcomatoid renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2021; 27(1): 78-86



Veranstalter:  
**Universitätsklinik für Urologie,  
Medizinische Universität Wien  
und Karl Landsteiner Gesell-  
schaft**

Wissenschaftliche Leitung:  
**Univ.-Prof. Dr. Shahrokh  
Shariat**



**9<sup>th</sup> Michael J. Marberger Meeting**  
13<sup>th</sup> -15<sup>th</sup> December 2023

at  
**Department of Urology  
Medical University of Vienna  
and Josephinum Vienna**

### Programm

- 13<sup>th</sup> December 2023: Visiting Prof. J. Teoh (Lectures & Cases)
- 14<sup>th</sup> December 2023: Visiting Prof. J. Sheinfeld (Lectures & Cases)
- 15<sup>th</sup> December 2023: Basic Course of Testicular Cancer (Prof. J. Sheinfeld)
- 15<sup>th</sup> December 2023: 9<sup>th</sup> Michael J. Marberger Annual Meeting

Anmeldung  
und  
Information





Risikoreduktion durch Senkung von Rezidivraten

# Adjuvante und neoadjuvante Therapie in der Behandlung des Nierenzellkarzinoms

Das Nierenzellkarzinom betrifft weltweit rund 3% der Menschen, die an malignen Tumoren erkranken, in den Industriestaaten geschätzt 3–5%, wobei die Inzidenz steigt. Im adjuvanten Setting wurde mit Pembrolizumab beim klarzelligen Nierenzellkarzinom mit hohem Rezidivrisiko die erste Substanz zugelassen, ein Anlass, die Therapieoptionen im Detail zu betrachten.

## Epidemiologie und Risikoeinteilung des Nierenzellkarzinoms

Das Nierenzellkarzinom (NZK) repräsentiert zur Zeit global ~3% aller humanen malignen Tumoren, wobei die höchsten Inzidenzraten in westlichen Nationen beobachtet werden.<sup>1,2</sup> Die Betrachtung aktueller (2023) statistischer US-Daten des NZK zeigt selbiges bezüglich einer geschätzten Inzidenzrate von >52 300 (5%) an derzeit 6. Stelle unter allen Malignomen des Mannes und von >29 400 (3%) an 9. Position aller Malignome der Frau. Die Mortalität betreffend findet sich das NZK 2023 bei beiden Geschlechtern in den USA nicht unter den 10 häufigsten malignen Erkrankungen des Menschen.<sup>3</sup> Allerdings zeigte das NZK noch bis vor kurzem während der letzten 20 Jahre (sowohl weltweit als auch in Europa) jährliche Inzidenzwachsraten von bis zu ~2%.<sup>4</sup>

Zudem besteht die Problematik dieser Tumorentität unverändert zu den letzten Dekaden darin, dass trotz chirurgisch kurativer Therapie (partielle oder totale Nephrektomie) bis zu ~30% aller Betroffenen im weiteren zeitlichen Krankheitsverlauf metachrone Fernmetastasen entwickeln, womit das NZK in ein palliativ-therapeutisches Setting übergeht.<sup>5</sup> Reflektiert wird diese ungünstige Langzeitprognose auch durch das 5-Jahres-krebspezifische Überleben (CSS), welches im Stadium III (T1–T3, N1, M0; T3, N0, M0) nur mehr ~53% beträgt.<sup>6</sup>

Aus diesen Überlegungen erklärt sich die dringende Notwendigkeit einer Risiko-

reduktion durch Senkung von Rezidivrate und Mortalität des NZK (insbesondere bei Hochrisiko-Patient:innen) mittels Verbesserung adjuvanter Therapiemodalitäten.

Die Evaluierung des NZK-Rezidivrisikos erfolgt anhand prädiktiver Risikomodelle und Algorithmen, wobei hier aus Platzgründen nur einige wichtige erwähnt werden sollen:

- das „University of California at Los Angeles (UCLA) Integrated Scoring System (UISS)“,<sup>4</sup> welches TNM-Stadium, Fuhrman-Grad der Kernatypie und ECOG Performance Status benutzt, um Patient:innen in 3 Risikokategorien (Low-, Intermediate- und High-Risk-Prognose-Gruppe) einzuteilen.<sup>7</sup> Dieses Risikomodelle ermöglicht beim nicht metastasierten NZK eine korrekte Vorhersage des postoperativen 2- und 5-Jahres-Überlebens (unabhängig vom histologischen Subtyp) in 76–86%.<sup>7</sup>
- Der „Leibovich Prognosis Score“ verwendet TNM-Stadium, Lymphknotenstatus, Tumorgröße, Fuhrman-Grad der Kernatypie und histologische Tumornekrose, um beim klarzelligen NZK ein niedriges bzw. hohes Risiko für metastasierte Mortalität mit einer Vorhersagewahrscheinlichkeit von >80% zu prognostizieren.<sup>8</sup>
- Weitere wichtige postoperative Risikomodelle sind etwa der „Stage, Size, Grade and Necrosis (SSIGN) Score“,<sup>9</sup> das „Karakiewicz Nomogram“<sup>10</sup> und das „Kattan Nomogram“.<sup>11</sup>

Eine klinische Routineanwendung dieser Risikomodelle und Algorithmen wird

## KEYPOINTS

- *Der anti-PD-1-ICI Pembrolizumab repräsentiert die erste adjuvant zugelassene Substanz, die bei Patient:innen mit klarzelligem NZK mit hohem Rezidivrisiko einen signifikanten Vorteil des krankheitsfreien Überlebens (DFS) und ein tendenziell verlängertes OS demonstrieren konnte, wobei die Gesamtüberlebensdaten noch unreif sind.*
- *Patient:innen mit klarzelligem NZK und hohem Rezidivrisiko sollte eine adjuvante Therapie für bis zu 12 Monate nach Besprechung des individuellen Nutzen-/Risikoprofils angeboten werden.*
- *Im neoadjuvanten NZK-Setting ist derzeit nach internationalen Leitlinien keine ICI/TKI-Therapie zugelassen und sollte hochselektionierten Patient:innen (idealerweise im Rahmen klinischer Studien) vorbehalten werden.*

allerdings durch mehrere Faktoren erschwert, u. a. unterschiedliche Risikoestimates,<sup>12</sup> keine adäquate Berücksichtigung der Tumorbiologie sowie fehlende Klarheit über den zeitlichen Einsatz möglicher adjuvanter Therapien.<sup>12</sup> Neuere Risikomodelle für das klarzellige NZK, welche Genexpressionsmuster beinhalten, wie z. B. „ClearCode34“,<sup>13</sup> haben bis dato jedoch ebenso wenig Eingang in die Routineprognostik gefunden.

## Adjuvante Therapie

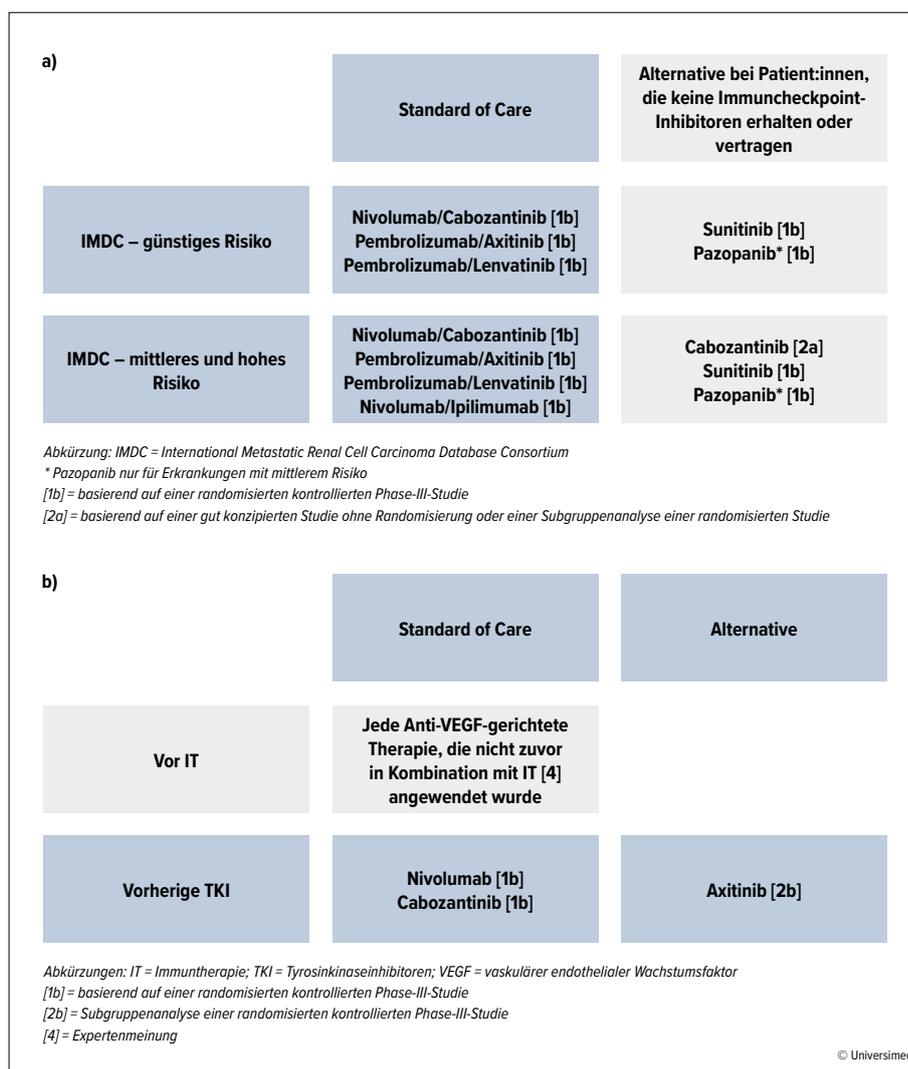
Frühe adjuvante Trials in der Ära vor den Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) verlie-

fen durchwegs enttäuschend.<sup>14</sup> Eine Metaanalyse, welche 10 randomisierte kontrollierte Studien mit >2600 Patient:innen inkludierte, demonstrierte keinen Vorteil für eine adjuvante Behandlung (Zytokin-Therapie, Vakzinierung, Chemotherapie, Thalidomid) im Vergleich zur alleinigen Nachsorge für das krankheitsfreie Überleben (DFS) oder das Gesamtüberleben (OS).<sup>14,15</sup> Ebenso wenig konnten IFN- $\alpha$  oder IL-2 adjuvant (weder einzeln noch kombiniert) einen signifikanten Effekt auf das DFS oder OS nachweisen.<sup>14,16,17</sup> Selbiges galt auch für die wöchentliche parenterale Verabfolgung des monoklonalen IgG1-Antikörpers Girentuximab bei Hochrisiko-Patient:innen mit klarzelligem NZK in der randomisierten Phase-III-Studie ARISER (DFS, HR: 0,97; OS, HR: 0,99).<sup>18</sup>

### Ära der Tyrosinkinaseinhibitoren

Adjuvante Phase-III-Trials in der TKI-Ära zeichnen (mit Ausnahme von S-TRAC<sup>19</sup>) ein ähnliches Bild: ASSURE (Wirksamkeit von Sunitinib sowie Sorafenib vs. Placebo; DFS/Sunitinib, HR: 1,02; p=0,8; DFS/Sorafenib, HR: 0,97; p=0,7; medianes OS nicht erreicht; 5-Jahres-OS/Sunitinib, HR: 1,17; p=0,2; 5-Jahres-OS/Sorafenib, HR: 0,98; p=0,9),<sup>20</sup> PROTECT (Wirksamkeit von Pazopanib vs. Placebo; OS/HR: 1,0; p>0,9),<sup>21</sup> ATLAS (Wirksamkeit von Axitinib vs. Placebo; DFS/HR: 0,87; p=0,3),<sup>22</sup> SORCE (Wirksamkeit von Sorafenib vs. Placebo bei NZK-Patient:innen mit intermediärem oder hohem Rezidivrisiko; 3-Jahres-DFS/HR: 1,01; p=0,9; 3-Jahres-OS/HR: 1,06; p=0,6).<sup>23</sup> Einzig die S-TRAC-Studie<sup>19</sup> demonstrierte ein verlängertes DFS mit Sunitinib vs. Placebo (6,8 vs. 5,6 Jahre; HR: 0,76; p=0,03), jedoch ohne Verlängerung des OS. Hingegen zeigen alle genannten adjuvanten TKI-Phase-III-Trials einen hohen Anteil klinisch relevanter Toxizitäten.<sup>14</sup>

Eine aktuelle Metaanalyse der oben genannten Phase-III-Studien (S-TRAC, ASSURE, PROTECT, ATLAS, SORCE) an >6500 NZK-Patient:innen demonstrierte ein signifikant verlängertes DFS vs. Placebo (gepoolte HR: 0,88; p=0,004), jedoch keinerlei signifikante OS-Verlängerung vs. Placebo mittels adjuvanter TKI-Therapien (gepoolte HR: 0,93; p=0,23).<sup>24</sup> Die Autor:innen konkludieren, dass allenfalls hochselektionierte NZK-Patient:innen mit sehr schlechter Prognose von solchen adjuvanten Therapien (eingedenk gravierender Toxizitäten) profitieren können.



**Abb. 1:** a) Aktualisierte Empfehlungen der EAU-Richtlinien für die Erstbehandlung von cc-mRCC, b) Empfehlungen der EAU-Richtlinien für die Spättherapie (modifiziert nach Ljungberg B et al. 2023)<sup>40</sup>

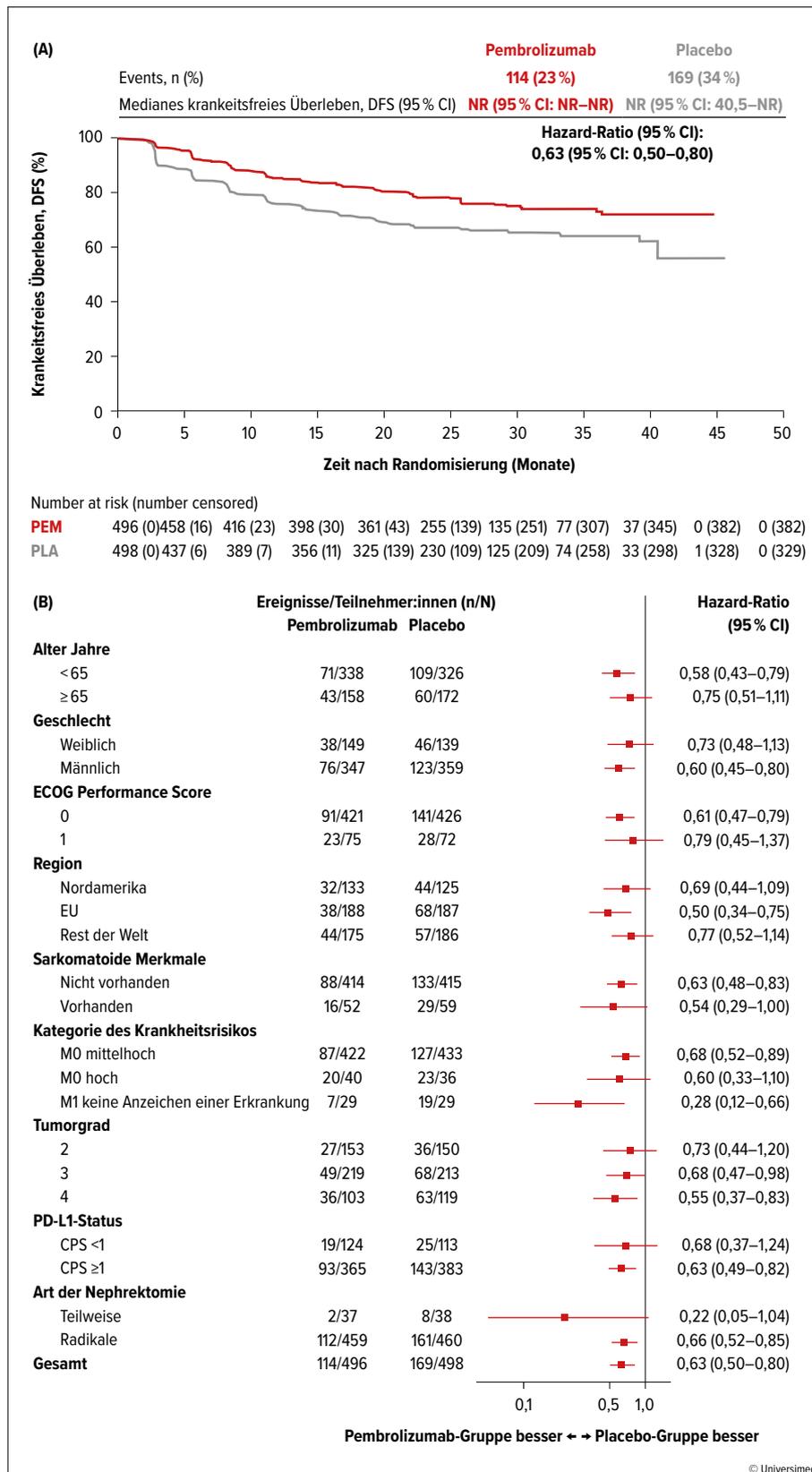
EVEREST SWOG S0931 verglich 1:1 randomisiert an >1500 operierten NZK-Patient:innen (intermediate high- [pT1, G3-4, N0 bis pT3a, G1-2, N0] oder very high-risk [pT3a, G3-4 bis pT4, G-any od. N+]) das rezidivfreie Überleben (RFS) nach adjuvanter Verabfolgung (54 Wochen) des mTOR-Inhibitors Everolimus vs. Placebo (DFS/HR: 0,85; OS/HR: 0,90).<sup>25</sup> Nach einem medianen Follow-up von 6,3 Jahren verbesserte zwar Everolimus vs. Placebo das RFS, allerdings insignifikant (HR: 0,85; p=0,0246), da der prädefinierte Signifikanz-Level von p=0,022 verfehlt wurde; zudem wurde diese RFS-Verbesserung lediglich bei „Very high-risk“-Patient:innen observiert (HR: 0,79, p=0,011).<sup>25</sup>

Eine rezent bei der ASCO 2023 Jahrestagung präsentierte Subgruppenanalyse betreffend chromophobe (n=99) und pa-

pilläre (n=109) NZK demonstrierte nach derselben Follow-up-Zeit folgende Resultate: chromophobe NZK DFS/HR: 0,89; p=0,8; OS/HR: 0,93, p=0,9; papilläre NZK DFS/HR: 1,19; p=0,61; OS/HR: 1,47; p=0,3.<sup>26</sup>

### Immuncheckpoint-Inhibitoren

Die Etablierung von Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) in der palliativen Kombinationstherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten NZK konnte eine OS-Verbesserung demonstrieren, weshalb selbige mittlerweile zum Standard in der Erstlinientherapie geworden ist (Abb. 1).<sup>14,27</sup> Eine exakte Beurteilung der Wertigkeit existierender adjuvanter ICI-Phase-III-Trials erweist sich in praxi allerdings als schwierig, nachdem u. a. direkte Studienvergleiche unmöglich sind, jeweils distinkte, mit verschiedenen Therapien behandelte NZK-



**Abb. 2:** Kaplan-Meier-Diagramm: krankheitsfreies Überleben (primärer Endpunkt) für die Gesamtpopulation (A) und Subgruppenanalyse des krankheitsfreien Überlebens (B). CPS = kombinierter positiver Score. Das Kaplan-Meier-Diagramm zeigt die Auswertung der Daten zu dem Zeitpunkt an, zu dem bekannt war, dass der/die Teilnehmer:in am Leben waren und kein erneutes Auftreten hatten. ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group. NR = nicht erreicht (modifiziert nach Powles T et al., 2022)<sup>32</sup>

Studienpopulationen untersucht und zudem in den einzelnen Trials nicht zuletzt differierende Studienendpunkte analysiert werden (Tab. 1).<sup>14</sup>

IMmotion010 (Wirksamkeit von Atezolizumab vs. Placebo bei >770 Patient:innen mit klarzelligem NZK oder mit sarkomatoider Komponente und erhöhtem Rezidivrisiko; DFS/HR: 0,93; p=0,5),<sup>28</sup> Check Mate 914 (Wirksamkeit von Nivolumab + Ipilimumab vs. Placebo bei >810 Patient:innen mit lokalisiertem, klarzelligem NZK; DFS/HR: 0,92; p=0,5),<sup>29</sup> und PROSPER (Wirksamkeit von perioperativem Nivolumab vs. Observation; RFS/HR: 0,97; p=0,4)<sup>30</sup> haben ihren jeweiligen primären Endpunkt verfehlt; die Resultate von RAMPART (3-armig; Durvalumab ± Tremelimumab vs. aktives Monitoring für 12 Monate bei NZK-Patient:innen mit intermediärem oder hohem Rezidivrisiko; koprimäre Endpunkte: DFS und OS) sind noch ausständig.<sup>31</sup>

Die erste positive Phase-III-Studie bezüglich des DFS mittels adjuvanter Immuntherapie (Pembrolizumab nach Nephrektomie bei klarzelligem NZK-Patient:innen mit hohem Rezidivrisiko) repräsentiert der KEYNOTE-564-Trial, von welchem mittlerweile 30-Monate-Follow-up-Resultate publiziert wurden.<sup>32</sup> In KEYNOTE-564 wurden von 06/2017–09/2019 (doppelblind, placebokontrolliert) 994 Patient:innen mit klarzelligem NZK, ≤12 Wochen vor Studienbeginn nephrektomiert, ohne vorangehende Systemtherapie, ECOG Performance Status 0–1, 1:1 auf 2 Studienarme randomisiert: i. v. Pembrolizumab (anti-PD-1-ICI) 200 mg Q3W bis zu 17 Zyklen (~1 Jahr) [n=496] vs. Placebo Q3W (n=498). Drei prädefinierte Risikokategorien von Patient:innen wurden etabliert: intermediär-hohes Risiko (pT2, G 4 oder sarkomatoide Anteile, N0, M0; od. pT3, jedes G, N0, M0); hohes Risiko (pT4, jedes G, N0, M0; oder jedes pT, jedes G, N+, M0) oder M1 NED (no evidence of disease) nach Resektion oligometastatischer Läsionen ≤12 Monate post Nephrektomie. Primärer Studienendpunkt war das DFS in der ITT-Population; sekundäre Endpunkte beinhalteten Verträglichkeit/Toxizitäten sowie OS; das mediane Follow-up betrug 30,1 Monate; zum Zeitpunkt dieser Analyse wurde der primäre Endpunkt DFS erreicht (Median in beiden Armen noch nicht erreicht, HR: 0,63); die estimierte DFS-Rate nach 30 Monaten betrug 75,2% im Pembrolizumab-Studienarm vs. 65,5%

	PROSPER	CheckMate-914	IMmotion-010	Keynote-564	RAMPART
Phase	III	III	III	III	III
Substanz	Nivolumab	Nivolumab ± Ipilimumab	Atezolizumab	Pembrolizumab	Durvalumab ± Tremelimumab
Primärer Endpunkt	RFS	DFS	DFS	DFS	DFS OS
HR	0,97 (p=0,43)	0,92 (p=0,53)	0,93 (p=0,495)	0,63 (p<0,0001)	

HR = Hazard-Ratio, DFS = krankheitsfreies Überleben, OS = Gesamtüberleben, RFS = rezidivfreies Überleben

Tab. 1: Aktuelle Studien zur adjuvanten Therapie (modifiziert nach Hilsner T et al. 2022)<sup>14</sup>

(Placebo). Der beobachtete DFS-Benefit zeigte sich in den Subgruppenanalysen konsistent (Abb. 2). Das mediane OS wurde in beiden Studienarmen noch nicht erreicht (HR: 0,52); die estimierte OS-Rate betrug 95,7% im Pembrolizumab-Studienarm vs. 91,4% (Placebo). 157/488 (32%) und 88/496 (18%) Patient:innen entwickelten ≥Grad-3-Nebenwirkungen (any-cause AEs) mit Pembrolizumab vs. Placebo. Unter den therapieassoziierten AEs mit einer Inzidenz ≥ 1% dominierten im Pembrolizumab-Arm adrenale Insuffizienz, Kolitis und diabetische Ketoazidose, wobei in beiden Studienarmen keine Todesfälle durch therapieassoziierte AEs beobachtet wurden. Immunmedierte AEs (iAEs) entwickelten 174 (36%) Patient:innen im Pembrolizumab-Arm und 34 (7%) im Placebo-Arm; die häufigsten im Pembrolizumab-Arm waren Hypo- (103/21%) und Hyperthyreose (62/13%), im Placebo-Arm Hypothyreose (18/4%). Eine hoch dosierte systemische Kortikosteroidtherapie (≥40 mg/d) aufgrund von iAEs benötigten 37 (8%) Patient:innen im Pembrolizumab-Arm vs. 3 (1%) im Placebo-Arm. Die häufigsten Ursachen für eine Therapieunterbrechung waren AEs (105/488 [22%] Pembrolizumab vs. 11/496 [2%] im Placebo-Arm sowie Rezidive 51/488 [10%] Pembrolizumab vs. 101/496 [20%] im Placebo-Arm. In der ITT-Population ereigneten sich 66 Todesfälle 23/496 [5%] Pembrolizumab und 43/498 [9%] im Placebo-Arm).

Pembrolizumab demonstrierte in der Interimsanalyse von KEYNOTE-564 eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung des DFS vs. Placebo bei klarzelligem NZK-Patient:innen der prädefinierten Risikogruppen intermediär-hohes Risiko, hohes Risiko oder M-1 NED, was zur Erst- und bis dato einzigen Zulassung dieses anti-PD-1-ICI im adjuvanten Setting geführt hat (FDA: 11/2021; EMA: 01/2022).<sup>14</sup> Nach-

dem bezüglich des OS das statistische Signifikanzniveau noch nicht erreicht wurde, ist ein weiteres Follow-up mit längerer Nachbeobachtungszeit und einer Maturität der OS-Daten unumgänglich.

### Neoadjuvante Therapie

Die neoadjuvante medikamentöse Behandlung lokalisierter NZK betreffend wird der (historische) Einsatz von Zytokinen u. a. aufgrund fehlender Phase-III-Daten nicht empfohlen, obwohl beispielsweise in einer Phase-II-Studie mittels Verabfolgung von präoperativem IL-2 (vor Nephrektomie) sowohl das tumorspezifische (98 vs. 81% nach 1 Jahr; 86 vs. 73% nach 5 Jahren; p=0,04) als auch progressionsfreie Überleben (PFS) (94 vs. 84% nach 1 Jahr; 81 vs. 62% nach 5 Jahren; p=0,0019) verbessert werden konnten.<sup>14,33</sup>

Betrachtet man als Zielsetzung neoadjuvanter Therapie des NZK eine größtmögliche Reduktion der Primärtumormasse bzw. Metastasenlast vor chirurgischer Resektion, so spielt die Selektion betroffener Patient:innen, welche potenziell am meisten von einer chirurgischen Vorgangsweise profitieren können, eine fundamentale Rolle.<sup>34</sup> Beim lokal fortgeschrittenen NZK könnte die Neoadjuvanz dazu beitragen, die chirurgische Erfolgsrate bei der Resektion von Hochrisikotumoren zu erhöhen, welche beispielsweise bereits in benachbarte Organsysteme und/oder große Blutgefäße infiltriert haben.<sup>35</sup> Obwohl in diesem Zusammenhang mehrere Studien vielversprechende Resultate, wie ein Tumor-Downstaging oder einen erleichterten chirurgischen Zugang bei Tumoren mit V. cava-inf.-Thrombus demonstrieren konnten, wurden bis dato in internationalen Leitlinien keine neoadjuvanten medikamentösen Therapien beim NZK zugelassen.<sup>34-36</sup>

Die Effektivität der Immuntherapie basiert entscheidend auf einer Antigendetektion durch T-lymphozytäre T-Zell-Rezeptoren.<sup>37</sup> Insofern besteht eine wesentliche Rationale für den Einsatz neoadjuvanter ICI-Therapien in der Phase der potenziell am stärksten ausgeprägten T-Zell-Aktivierung, d. h. während derer sich ein Primärtumor noch in situ befindet.<sup>34,38</sup>

Die Resultate rezenter bzw. laufender neoadjuvanter ICI-therapeutischer Studien, welche sowohl singuläre als auch Kombinationen von Antikörpern testen, sind durchwachsen. Die einarmige Open-Label-Phase-II-Studie NeoAvAx evaluiert die Kombination von neoadjuvanter Axitinib + Avelumab (über 12 Wochen vor chirurgischer Komplettresektion) bei 40 Patient:innen mit nicht metastasiertem, klarzelligem Hochrisiko-NZK mit dem primären Endpunkt einer Remission des Primums nach RECIST v1.1 (NCT03341845).<sup>38</sup> Nach einem medianen Follow-up von 23,5 Monaten entwickelten 13/40 (32,5%) Patient:innen Rezidive; 3 Todesfälle wurden beobachtet; medianes DFS und OS wurden nicht erreicht; 30% der Patient:innen demonstrierten eine partielle Remission des Primums. Eine Biomarkeranalyse zeigte bei Patient:innen, welche ein Rezidiv entwickelten, deutlich geringere CD8+-Densitäten vs. Patient:innen ohne Rezidivtumoren. NeoAvAx repräsentiert die erste (wiewohl nicht randomisierte) neoadjuvante Studie einer ICI-VEGFR-TKI-Kombination beim lokal fortgeschrittenen Hochrisiko-NZK.<sup>38</sup>

Die (bis dato einzige) randomisierte Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit von perioperativem Nivolumab an >800 Hochrisiko-NZK-Patient:innen (≥T2, N<sub>any</sub> M0 oder oligo M1, jedweder histologischer Subtyp) analysiert, ist PROSPER/ECOG-ACRIN EA8143.<sup>39</sup> Hintergrund ist ein mögliches „Priming“ des Immunsystems



Wir





sind keine Forscher,  
wir sind keine Entwickler,  
stattdessen wiederholen  
wir Bewährtes. Immer  
und immer wieder.  
Daraus entsteht unsere  
Exzellenz und

[www.genericon.at](http://www.genericon.at)

Gesundheit  
für alle.

GENERICON

mit neoadjuvanten Nivolumab (1 Zyklus) vor partieller oder radikaler Nephrektomie, gefolgt von adjuvanten Nivolumab (i. v. 480 mg q4w/9 Dosen) vs. alleinige Chirurgie.<sup>30</sup> Primärer Endpunkt war RFS, sekundäre Endpunkte beinhalteten RFS bei klarzelliger Histologie (83 % der Patient:innen), OS und Lebensqualität (QoL). Die Studie wurde frühzeitig gestoppt. Das mediane RFS wurde nicht erreicht, wobei sich beide Studienarme bezüglich des RFS nicht unterschieden (HR: 0,97;  $p=0,43$ ). Die OS-Daten waren zum Analysezeitpunkt unreif, jedoch ebenfalls zwischen beiden Armen nicht different (HR: 1,48;  $p=0,93$ ); ~12 % der Patient:innen aus beiden Armen brachen die Studie vorzeitig ab; therapieassoziierte AEs Grad 3–4 ( $\geq 1$ ) entwickelten 20 % im Nivolumab-Arm vs. 6 % im Kontroll-Arm; die häufigsten AEs Grad 3–4 waren renale Läsionen (1 % vs. 2 %), Exantheme (2 % vs. 0 %), und Lipase-Elevation (4 % vs. <1 %); 15 (4 %) karzinombedingte Todesfälle wurden im Nivolumab-Arm beobachtet, 18 (4 %) im Kontroll-Arm. In diesem NZK-Hochrisikokollektiv demonstrierte perioperatives Nivolumab keine RFS-Verbesserung; das OS differierte in beiden Studienarmen ebenfalls nicht, wobei diese Daten noch unreif sind.<sup>30</sup>

Den offensichtlichen Vorteilen einer neoadjuvanten Therapie des NZK müssten naturgemäß auch mögliche Nachteile (Zunahme von Wundheilungsstörungen, medikamentös bedingte AEs und Toxizitäten, eventuelle Tumorprogression durch zeitlich verzögerte chirurgische Resektion, erhöhte chirurgische Komplikationsrate, etc.) gegenübergestellt werden.<sup>34</sup> Insbesondere die Problematik einer möglichen prächirurgischen Krankheitsprogression unter neoadjuvanten ICI-Therapie-Non-Respondern erfordert prospektiv die Generierung validierter Biomarker der Immunantwort, um optimal geeignete Patient:innen für neoadjuvante ICI-Therapiemodalitäten zu selektionieren. ■

Autor:

Assoc. Prof. PD Dr. **Georg C. Hutterer**  
 Universitätsklinik für Urologie  
 Medizinische Universität Graz  
 E-Mail: georg.hutterer@medunigraz.at

■0615

#### Literatur:

**1** Ferlay J et al.: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 2018; 103: 356-87 **2** Capitanio U et al.: Epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2019; 75(1): 74-84 **3** Siegel RL et al.: Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023; 73(1): 17-48 **4** Bukavina L et al.: Epidemiology of renal cell carcinoma: 2022 Update. *Eur Urol* 2022; 82(5): 529-42 **5** Gupta K et al.: Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev* 2008; 34(3): 193-205 **6** American Cancer Society. Survival rates for kidney cancer. [www.cancer.org https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer/detection-diagnosis-staging/survivalrates.html](https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer/detection-diagnosis-staging/survivalrates.html) **7** Zisman A et al.: Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001; 19(6): 1649-57 **8** Leibovich BC et al.: Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003; 97(7): 1663-71 **9** Frank I et al.: An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score *J Urol* 2002; 168(6): 2395-400 **10** Karakiewicz PI et al.: Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol* 2007; 25(11): 1316-22 **11** Kattan MW et al.: A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol* 2001; 166(1): 63-7 **12** Pal SK et al.: Adjuvant therapy for renal cell carcinoma: past, present, and future. *Oncologist* 2014; 19(8): 851-9 **13** Brooks SA et al.: ClearCode34: A prognostic risk predictor for localized clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2014; 66(1): 77-84 **14** Hilsner T et al.: [Current concepts for perioperative systemic therapy in advanced renal cell carcinoma]. *Urologie* 2022; 61(12): 1345-50 **15** Bai Y et al.: Adjuvant therapy for locally advanced renal cell carcinoma: A meta-analysis and systematic review. *Urol Oncol* 2018; 36(2): 79.e1-e10 **16** Atpodien J et al.: Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferon-alpha2a-based chemioimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemioimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer* 2005; 92(5): 843-6 **17** Pizzocaro G et al.: Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: a multicentric randomized study. *J Clin Oncol* 2001; 19(2): 425-31 **18** Chamie K et al.: Adjuvant Weekly Girentuximab Following Nephrectomy for High-Risk Renal Cell Carcinoma: The ARISER Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017; 3(7): 913-20 **19** Ravaud A et al.: Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med* 2016; 375(23): 2246-54 **20** Haas NB et al.: Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387(10032): 2008-16 **21** Motzer RJ et al.: Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2017; 35(35): 3916-23 **22** Gross-Goupil M et al.: Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Ann Oncol* 2018; 29(12): 2371-78 **23** Eisen T et al.: Ad-

juvant Sorafenib for Renal Cell Carcinoma at Intermediate or High Risk of Relapse: Results From the SORCE Randomized Phase III Intergroup Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38(34): 4064-75 **24** Laukhtina E et al.: Adjuvant therapy with tyrosine kinase inhibitors for localized and locally advanced renal cell carcinoma: an updated systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol* 2021; 39(11): 764-73 **25** <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01120249> **26** Gulati S et al.: Adjuvant everolimus in patients (Pts) with localized non-clear cell renal cell carcinoma (RCC): Subgroup analysis from the Everest trial (SWOG S0931). *J Clin Oncol* 2023; 41(16 suppl): 4546 **27** Ljungberg B et al.: European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2022 Update. *Eur Urol* 2022; 82(4): 399-410 **28** Pal SK et al.: Adjuvant atezolizumab versus placebo for patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection (IMmotion010): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2022; 400(10358): 1103-16 **29** Motzer RJ et al.: Adjuvant nivolumab plus ipilimumab versus placebo for localised renal cell carcinoma after nephrectomy (CheckMate 914): a double-blind, randomised, phase III trial. *Lancet* 2023; 401(10379): 821-32 **30** Allaf M et al.: LBA67 Phase III randomized study comparing perioperative nivolumab (nivo) versus observation in patients (Pts) with renal cell carcinoma (RCC) undergoing nephrectomy (PROSPER, ECOG-ACRIN EA8143), a National Clinical Trials Network trial. *Ann Oncol* 2022; 33(Suppl 7): S1432-3 **31** Oza B et al.: RAMPART: A phase III multi-arm multi-stage trial of adjuvant checkpoint inhibitors in patients with resected primary renal cell carcinoma (RCC) at high or intermediate risk of relapse. *Contemp Clin Trials* 2021; 108: 106482 **32** Powles T et al.: Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022; 23(9): 1133-44 **33** Klatte T et al.: Perioperative immunomodulation with interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma: results of a controlled phase II trial. *Br J Cancer* 2006; 95(9): 1167-73 **34** Martini A et al.: Neoadjuvant and adjuvant immunotherapy in renal cell carcinoma. *World J Urol* 2021; 39(5): 1369-76 **35** Labbate C et al.: Complete response of renal cell carcinoma vena cava tumor thrombus to neoadjuvant immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2019; 7(1): 66 **36** Berquist SW et al.: Systemic therapy in the management of localized and locally advanced renal cell carcinoma: Current state and future perspectives. *Int J Urol* 2019; 26(5): 532-42 **37** Sewell AK: Why must T cells be cross-reactive? *Nat Rev Immunol* 2012; 12(9): 669-77 **38** Bex A et al.: A Phase II, single-arm trial of neoadjuvant axitinib plus avelumab in patients with localized renal cell carcinoma who are at high risk of relapse after nephrectomy (NEOAVAX). *Future Oncol* 2019; 15(19): 2203-09 **39** <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03055013> **40** Ljungberg B et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma – Limited Update March 2023, EAU Kongress 2023; <https://uroweb.org/guidelines/renal-cell-carcinoma>

# Studie sucht Patient – Patient sucht Studie

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

## NIERENZELLKARZINOM

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

### Studien-Koordinatoren:

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

OA Dr. Clemens Mayr  
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen  
Abteilung für Urologie & Andrologie  
E-Mail: [clemens.mayr@ordensklinikum.at](mailto:clemens.mayr@ordensklinikum.at)

## UROTHELKarZINOM

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

### Studien-Koordinatoren:

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

OA Dr. Johannes Buchegger  
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen  
Abteilung für Urologie & Andrologie  
E-Mail: [johannes.buchegger@ordensklinikum.at](mailto:johannes.buchegger@ordensklinikum.at)

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

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

### Studien-Koordinatoren:

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

OA Dr. Johannes Buchegger  
Ordensklinikum Linz GmbH Elisabethinen  
Abteilung für Urologie & Andrologie  
E-Mail: [johannes.buchegger@ordensklinikum.at](mailto:johannes.buchegger@ordensklinikum.at)

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

### Studien-Koordinatoren:

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

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

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

Prim. apl. Prof. Dr. Johannes Meran  
Barmherzige Brüder Wien  
E-Mail: [studien@bbwien.at](mailto:studien@bbwien.at)

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

**Studien-Koordinator:**

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

**PROSTATAKARZINOM**

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

**Studien-Koordinatoren:**

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

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

---

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

**Studien-Koordinator:**

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

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

**Studien-Koordinatoren:**

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

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

---

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

**Studien-Koordinatoren:**

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

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

---

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

**Studien-Koordinator:**

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

---

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

**Studien-Koordinator:**

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

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

**Studien-Koordinatoren:**

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

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

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

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

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

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Georg Hutterer  
Medizinische Universität Graz  
Universitätsklinik für Urologie  
E-Mail: [georg.hutterer@medunigraz.at](mailto:georg.hutterer@medunigraz.at)

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

**Studien-Koordinatoren:**

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

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

**ALLE ENTITÄTEN**

**STELLAR 002: A Dose-Escalation and Expansion Study of the Safety and Efficacy of XL092 in Combination with Immunology Agents in Subjects with Unresectable Advanced or Metastatic Solid Tumors (Sponsor: Exelixis)**

**Studien-Koordinatoren:**

Prim. apl. Prof. Dr. Johannes Meran  
Barmherzige Brüder Wien  
E-Mail: [studien@bbwien.at](mailto:studien@bbwien.at)

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

**Auswirkung und Belastung durch Verschiebung elektiver Operationen bei Patienten mit urologischen Erkrankungen. Eine nicht-interventionelle, unizentrische, nicht randomisierte, prospektive Beobachtungsstudie**

**Studien-Koordinator:**

Dr. Iva Simunovic  
Medizinische Universität Graz  
Universitätsklinik für Urologie  
E-Mail: [iva.simunovic@medunigraz.at](mailto:iva.simunovic@medunigraz.at)

■06



## Dialog – Diskurs – Debatte

„Active surveillance“ vs. radikale Prostatektomie vs. perkutane Radiotherapie

# Lokalisiertes Prostatakarzinom: Update der ProtecT-Studie

Im Rahmen des EAU 2023 wurden die onkologischen Daten zum 15-Jahres-Update der ProtecT-Studie sowie die entsprechenden Lebensqualitätsdaten zum 12-Jahres-Update präsentiert. Die Daten dieser Landmark-Studie wurden nahezu zeitgleich mit der Präsentation im *New England Journal of Medicine* sowie im *New England Journal of Medicine Evidence* publiziert.<sup>1, 2</sup>

### Was ist ProtecT?

ProtecT ist eine prospektiv randomisierte Studie, die „active surveillance“, radikale Prostatektomie und perkutane Radiotherapie bei Patienten mit einem lokalisiertem Prostatakarzinom vergleicht.<sup>1</sup> Dazu wurde zwischen 1999 und 2009 im Vereinigten Königreich (UK) bei 82429 Männern zwischen 50 und 69 Jahren eine PSA-Wert-Messung durchgeführt. In dieser Kohorte wurde bei 2664 Männern ein lokalisiertes Prostatakarzinom festgestellt, 1643 davon nahmen an der ProtecT-Studie teil.

Die Probanden wurden in drei Gruppen randomisiert: 545 zu „active surveillance“, 553 zu Prostatektomie und 545 zu perkutaner Radiotherapie, um die Resultate der drei Optionen miteinander zu vergleichen und zu bewerten. Gemäß Stadieneinteilung nach d'Amico hatten 66% ein Low-Risk-, 24% ein Intermediate-Risk- und 10% ein High-Risk-Prostatakarzinom. Der mediane PSA-Wert der Patienten lag bei 4,6 ng/ml (3,0–19,9 ng/ml). Frühere Auswertungen dieser Studie wurden bereits mehrfach publiziert, nun liegen die Daten nach 12 bzw. 15 Jahren Nachbeobachtung vor.

### KEYPOINTS

- Die Wahl zwischen „active surveillance“, radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie hat bei lokalisiertem Prostatakarzinom keinen Einfluss auf das krebspezifische Überleben.
- Patienten unter aktiver Therapie haben seltener Metastasen und lokale Progression und benötigen seltener eine Androgendeprivationstherapie.
- Harninkontinenz ist unter radikaler Prostatektomie am häufigsten. Die Erektionsfähigkeit ist bei „active surveillance“ und Strahlentherapie etwa gleich gut. Nykturie trat nach radikaler Prostatektomie weniger häufig auf. Stuhlinkontinenz ist nach Strahlentherapie am häufigsten.

## Onkologische Ergebnisse

Nach 15 Jahren Nachbeobachtung konnte eine sehr niedrige krebspezifische Mortalität festgestellt werden: 74 Todesfälle von 1643 Teilnehmern (4,5%).

Das krebspezifische Überleben nach 15 Jahren war in den drei Studienarmen vergleichbar: „active surveillance“ 96,6%, radikale Prostatektomie 97,2%, perkutane Strahlentherapie 97,7%.<sup>1</sup> Das Gesamtüberleben nach 15 Jahren lag bei 79,3%, ohne signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen. Das metastasenfreie Überleben nach 15 Jahren lag im „Active surveillance“-Arm bei 90,6%, während es nach radikaler Prostatektomie bei 95,3% und nach Strahlentherapie bei 95% lag.

Eine Langzeit-Androgendepriprivations-therapie (ADT) wurde bei 12,7% der Männer mit „active surveillance“ eingesetzt bzw. bei 7,2% der operierten Patienten sowie bei 7,7% der bestrahlten Patienten. Eine klinische lokale Progression (z. B. infravesikale oder supravvesikale Obstruktion) ereignete sich bei 25,9% der Teilnehmer im „Active surveillance“-Arm, bei 10,5% im Operationsarm und bei 11% im Strahlenarm. Nach 15 Jahren lebten im „Active surveillance“-Arm 24,4% der Männer ohne Therapie, 61,1% erhielten im Verlauf eine lokal kurative Therapie (Operation oder Strahlentherapie).

Zusammenfassend ist festzustellen: Patienten mit aktiver Therapie wiesen eine geringere Rate an Metastasen, lokaler Progression sowie Androgendepriprivierung auf, dies hatte jedoch keinen Effekt auf das krebspezifische Überleben.<sup>1</sup>

## Lebensqualität der Patienten

Zeitgleich mit den onkologischen Daten wurden auch die Ergebnisse zur Lebensqualität („patient-reported outcome measures“, PROMs) publiziert.<sup>2</sup> Die Antwortraten der Teilnehmer lagen für fast alle Parameter bei über 80%.

Eine Harninkontinenz (Definition: >1 Einlage/Tag) nach radikaler Prostatektomie trat im Zeitraum von 7–12 Jahren nach der Operation bei 18–24% auf, unter „active surveillance“ bei 9–11% und nach Strahlentherapie bei 3–8%.<sup>2</sup> Erektionen, die von den Teilnehmern als ausreichend für einen Geschlechtsverkehr angegeben wurden, waren nach radikaler Prostatek-

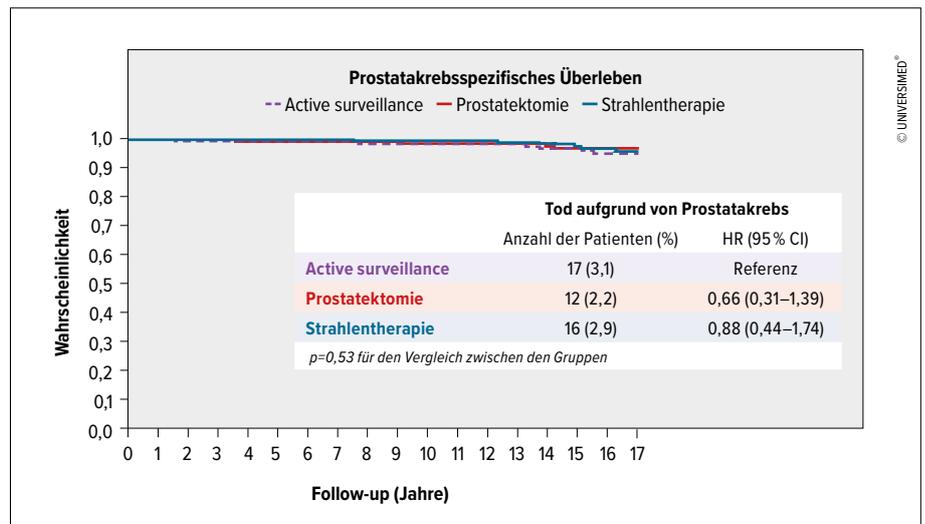


Abb. 1: Primäres Outcome der ProtecT-Studie zum prostatakrebspezifischen Überleben unter Active surveillance vs. Prostatektomie vs. Strahlentherapie

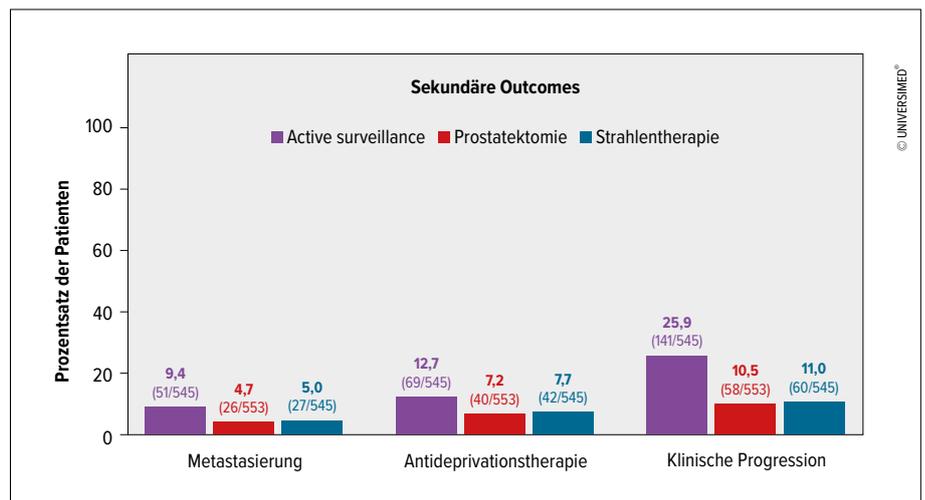


Abb. 2: Sekundäre Outcomes der ProtecT-Studie zur Metastasierung, zum Einsatz von Antideprivations-therapien und zur klinischen Progression

tomie bei 18% möglich, nach Strahlentherapie bei 27% und unter „active surveillance“ bei 30%. Eine Nykturie von zumindest zwei Miktionen pro Nacht wurde nach radikaler Prostatektomie bei 34% der Teilnehmer, nach Strahlentherapie bei 48% und unter „active surveillance“ bei 47% beobachtet. Eine Stuhlinkontinenz wurde nach Strahlentherapie bei 12% berichtet, in den anderen beiden Gruppen lag die Rate dafür bei 6%.

Die Werte für die allgemeine Lebensqualität über 7 bis 12 Jahre waren in allen randomisierten Gruppen ähnlich. ■

Bericht:  
Christian Fexa  
■0615

### Quelle:

Bericht basierend auf Literaturreferenzen 1 und 2 sowie auf Unterlagen der Kommentator:innen Prim. Univ.-Prof. Stephan Madersbacher, Univ.-Prof. Isabell Heidegger-Pircher und Dr. Wolfgang Loidl

### Literatur:

1 Hamdy FC et al.: Fifteen-year outcomes after monitoring, surgery or radiotherapy for prostate cancer. N Engl J Med 388; 1547-58, präsentiert im Rahmen des EAU-Kongresses 2023, 11. März, Mailand 2 Donovan JL et al.: Patient-reported outcomes 12 years after localized prostate cancer treatment. N Engl J Med Evidence 2023, 2(4): DOI: 10.1056/EVIDoA2300018, präsentiert im Rahmen des EAU-Kongresses 2023, 11. März, Mailand



Prof. Stephan Madersbacher, Prof. Dr. Isabel Heidegger-Pircher: Kommentar – Update der ProtecT-Studie

# Was kann man aus ProtecT lernen?

Aus unserer Sicht waren die Präsentation der onkologischen 15-Jahres-Daten der ProtecT-Studie sowie das Update zu den entsprechenden 12-Jahres-Daten zur Lebensqualität aus der ProtecT-Studie der wissenschaftliche Höhepunkt des EAU 2023 im Bereich Prostatakarzinom.<sup>1,2</sup>

## Was bedeuten die Daten für die tägliche klinische Praxis?

Zunächst zeigen die 15-Jahres-Daten der ProtecT-Studie das sehr geringe Risiko von Prostatakarzinompatienten mit niedrigem/intermediärem Risiko, an diesem Tumor zu sterben: Nach 15 Jahren beträgt es lediglich 3%. Weiters zeigt ProtecT, dass nach 15 Jahren das krebsspezifische Überleben in den drei Studienarmen nahezu ident ist, oder anders ausgedrückt: Eine aktive Therapie (radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie) hat innerhalb von 15 Jahren keinen signifikanten Effekt auf die Mortalität. Innerhalb von 15 Jahren brechen etwa 60% der Patienten eine „active surveillance“ (AS) ab. Für bestimmte sekundäre onkologische Studienendpunkte, wie das metastasenfremde Überleben (MFS), zeigte sich jedoch ein 5%iger Unterschied zwischen AS und aktiver Therapie.

Wir denken, diese onkologischen Daten müssen in jedes Beratungsgespräch mit einem Patienten mit einem neu diagnostizierten Prostatakarzinom mit niedrigem oder intermediärem Risiko einfließen.

## Worüber muss ich den Patienten aufklären?

1. Die Wahrscheinlichkeit, in den nächsten 15 Jahren an diesem Tumor zu sterben, ist sehr gering.
2. Es besteht kein akuter Handlungsdruck, der Patient kann sich in Ruhe informieren, gegebenenfalls eine Zweitmeinung einholen und dann entscheiden.
3. Es besteht die Möglichkeit einer „active surveillance“ für gewisse Patienten.
4. In die Entscheidungsfindung müssen die entsprechenden Lebensqualitätsdaten und die potenziellen Nebenwirkungen der Therapien einbezogen werden.

## Relevanz in der heutigen Zeit

Wie bei jeder Langzeitstudie muss man sich natürlich fragen, inwieweit diese Ergebnisse auf den heutigen Stand der Medizin umlegbar sind. Hier sind unserer Meinung nach vor allem zwei Aspekte wichtig:

1. Risikostratifizierung und
2. Morbidität der Therapie

### Risikostratifizierung

In der Zeit der Randomisierung (1999–2009) gab es weder die multiparametrische Magnetresonanztomografie (mpMRT) noch die Technik der Fusionsbiopsie. Die Risikostratifizierung basierte ausschließlich auf dem Serum-PSA, dem transrektalen Ultraschall (TRUS) und der systematischen Biopsie mit ihren bekannten Limitationen. Dies ist auch im Paper dargelegt: Von den 13 Patienten, die radikal prostatektomiert wurden und später am Prostatakarzinom starben, wurden 46% (fälschlicherweise) als Gleason Score 6 klassifiziert; alle Patienten hatten ein Upgrading und Upstaging. 75% dieser Patienten erhielten auch eine perkutane Strahlentherapie. Es besteht kein Zweifel, dass die heutige Risikostratifizierung vor allem dank mpMRT und Fusionsbiopsie deutlich treffsicherer ist. Insofern ist eine „active surveillance“ (sofern die Kriterien eingehalten werden) sehr sicher, was das onkologische Ergebnis betrifft. Wahrscheinlich liegt die Rate des krebsspezifischen Überlebens über 15 Jahre heute bei mehr als den 97,2% aus der ProtecT-Studie.

### Morbidität der Therapie

Hinsichtlich der berichteten Morbidität der aktiven Therapiearme ist anzumerken, dass diese vor 15–20 Jahren durchgeführt wurde und heutige Operations- und Strahlentherapiemethoden eine deutlich geringere Morbidität aufweisen.

Wir möchten noch zwei provokante, kontroverielle Statements von Prof. Hamdy im Zuge seiner Präsentation auf dem EAU-Kongress zitieren – diese mag man teilen oder auch nicht:

1. Da es bei einem Großteil der durch Screening entdeckten Tumoren keinen Unterschied macht, ob diese aktiv therapiert werden oder nicht, hinterfragt er den Sinn eines Prostatakarzinom-Massenscreenings.
2. Da die Entwicklung von Metastasen in der ProtecT-Studie keinen relevanten Einfluss auf das krebsspezifische Überleben hat, hinterfragt er die Wertigkeit von Surrogatparametern, wie dem MFS oder dem radiologisch progressionsfreien Überleben. Diese Surrogatparameter werden immer öfter in klinischen Studien eingesetzt.

## Fazit

Wir finden, dass es sich bei den beiden Publikationen um zwei der relevantesten Veröffentlichungen zum Management des „Low-“ bzw. „Intermediate risk“-Prostatakarzinoms handelt. Wer Patienten mit einem neu diagnostizierten Prostatakarzinom betreut, sollte mit den Ergebnissen dieser Studien vertraut sein. ■

Autor:innen:

Prim. Univ.-Prof. Dr. **Stephan Madersbacher**<sup>1</sup>

Univ.-Prof. Dr. **Isabel Heidegger-Pircher**<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Abteilung für Urologie, Klinik Favoriten

<sup>2</sup> Urologische Universitätsklinik Innsbruck

E-Mail: stephan.madersbacher@gesundheitsverbund.at

■0615

## Literatur:

**1** Hamdy FC et al.: N Engl J Med 388; 1547-1558, **2** Donovan JL et al.: N Engl J Med Evidence 2023, 2(4): DOI: 10.1056/EVIDOa2300018



Kommentar – Update der ProtecT-Studie von Dr. Wolfgang Loidl

# Sind wir nach ProtecT wirklich schlauer als zuvor?

Zu allererst muss den Autoren gratuliert werden. Eine Randomisierung in einen Beobachtungsarm versus einen Operationsarm und einen Strahlentherapiearm ist eine enorme Herausforderung für alle Beteiligten (Patienten und Angehörige sowie Ärzte und Studienassistenten), ein lückenloses (98%) Follow-up über 15 Jahre bei 1643 Patienten ist eine Meisterleistung. Es finden sich jedoch einige Schwachstellen in ProtecT,<sup>1</sup> die nicht unbedeutend sind und die unbedingt kommentiert werden müssen.

## Expertise der Zentren

In den Jahren zwischen 1999 und 2009 wurde in 9 Zentren des Vereinigten Königreichs insgesamt bei 82 429 Männern ein PSA-Test durchgeführt, das heißt 915,7 Tests/Jahr/Zentrum – eine sehr niedrige Zahl. Es wurden in 10 Jahren 2664 Männer mit einem lokalisierten Prostatakarzinom diagnostiziert, d. h. 266,4 pro Jahr und wiederum nur 29 Fälle pro Jahr und Zentrum. Wenn man alle diagnostizierten Fälle in die Studie eingebracht hätte, hätte dies 10 Beobachtungsfälle, 10 radikale Prostatektomien und 10 Strahlentherapien pro Jahr pro Zentrum bedeutet. Heruntergebrochen auf die in die Studie inkludierten Patienten reduziert sich die Gesamtfallzahl von 2664 auf 1643 Patienten und somit auf 18 Patienten/Jahr/Zentrum und daher auf jeweils 6 Patienten für Beobachtung, Operation oder Bestrahlung. Die Deutsche Krebsgesellschaft fordert ein Minimum von 100 neu diagnostizierten Fällen pro Jahr pro Zentrum, um ein Zertifikat für ein Prostatazentrum auszustellen. Somit ist eine Expertise bei den teilnehmenden Zentren der Studie zu hinterfragen.

## Patientencharakteristika

Die Biopsie zur Diagnostik des Prostatakarzinoms wurde in der ProtecT-Studie nicht näher definiert. Anzunehmen ist, dass diese TRUS-gesteuert randomisiert durchgeführt wurde. Für den Ausgang der

Studie entscheidend ist die hohe Anzahl an Gleason-Score-Gruppe-1-Patienten von 1268 Männern bzw. 77,17%.

75% (1239) der Patienten wurden mit klinischem Stadium cT1c in die Studie eingebracht. Im CAPRA-Risiko-Score (der moderner als die D'Amico-Klassifikation ist) sind über 70% im Niedrigrisiko-Bereich.

## Definition der einzelnen Studienarme

In der Publikation wird nicht auf das genaue Follow-up (obligate Konfirmationsbiopsie etc.) im Beobachtungsarm eingegangen, lediglich das Intervall der PSA-Bestimmungen wird erwähnt. Die radikale Prostatektomie wird ebenfalls nicht näher beschrieben. Die Dosis der Strahlentherapie wird definiert, weiters wird eine neoadjuvante Antideprivationstherapie (ADT) für 3–6 Monate im Protokoll und keine adjuvante Hormontherapie gefordert.

## Änderung des Managements unter der Studie

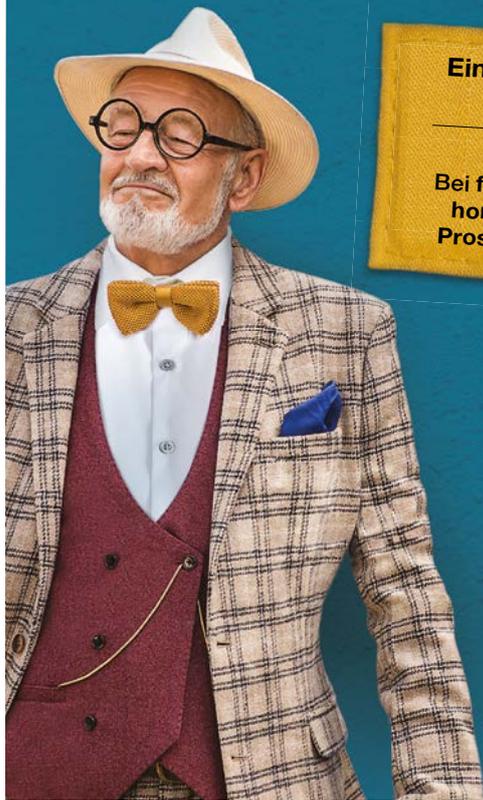
Bei 333 Männern (61,1%) kam es zum Cross-over vom Beobachtungsarm zur aktiven Therapie (Operation oder Strahlentherapie). Dies ist deutlich höher als in der Studie von Klotz et al. (50%). Änderungen des Managements wurden durch eine Progression ausgelöst. In den meisten Fällen wurde ein Undergrading und/oder

Understaging festgestellt. Besonders die Fälle, die in den ersten 12 Monaten nach Randomisierung operiert wurden, zeigten höhere Gleason-Grade.

## Was können wir aus den Ergebnissen der Studie ableiten?

1. Eine randomisierte Studie zum Thema Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit drei Armen wie Beobachtung, Operation und Bestrahlung ist möglich.
2. Die Mortalität des lokal begrenzten Prostatakarzinoms ist sehr niedrig (4,5% in 15 Jahren).
3. Drei Viertel der randomisierten Patienten würden 2023 in Active-Surveillance-Protokolle eingegeben werden.
4. Aktive Beobachtungs-Protokolle beinhalten 2023 in jedem Fall noch Konfirmationsbiopsien.
5. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2021 zeigt, dass eine neoadjuvante Hormontherapie vor Strahlentherapie bei Low-Risk-Patienten keinen Vorteil bringt und bei „intermediate risk“ nachteilig wirkt.
6. In Summe gesehen wurde bei einer großen Anzahl von Männern mit Niedrigrisiko-Prostatakarzinom eine (heute schlechte) Beobachtung mit der Operation und der Strahlentherapie (+ unnötiger neoadjuvanter Hormontherapie) verglichen. Durch eine verzögerte Prostatektomie in 61,1% der Fälle konnte das äquivalente Überleben erreicht werden.

# ORGOVYX®



## Rasche, anhaltende Unterdrückung von Testosteron ohne initialen Schub.<sup>3</sup>

### Fachkurzinformation Orgovyx.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8. der Fachinformation. Fachkurzinformation siehe Seite 70

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

\* Androgendeprivationstherapie

\*\* Behandlung des fortgeschrittenen hormonsensitiven Prostatakarzinoms bei erwachsenen Patienten

7. Das Auftreten von Metastasen beeinflusste das krebsspezifische Überleben in der Studie nicht. Mehrere Implikationen können hier aufgeführt werden. Synchrone Metastasierung erhöht die Mortalität signifikant im Vergleich mit metachroner Metastasierung. Beim Karzinom mit primär niedrigem oder intermediärem Risiko bestätigt sich dies offensichtlich. Die neuen medikamentösen Therapien haben hier ihren Einfluss.
8. Heutzutage, im Jahr 2023, behandelt man ganz andere Männer mit aktiver Beobachtung, Operation oder Bestrahlung. Es werden MRT, MRT Fusion, PSMA-PET/CT, Hochfrequenzultraschall, molekulargenetische Untersuchungsmethoden (PROLARIS etc.) eingesetzt.

### Vieles hat sich in der Zwischenzeit geändert

Leider ist es bei Studien zum Prostatakarzinom ähnlich wie mit Beobachtungen in der Astronomie. Jedes Ereignis am Sternenhimmel, das beobachtet werden kann, hat Jahre zuvor stattgefunden. Auch für ProtecT gilt, dass die Jetztzeit oft nur mehr wenig zu tun hat mit den aus der Studie zu lesenden Erkenntnissen. In 15 Jahren Beobachtungszeit hat sich die Lebenserwartung von Männern zum Beispiel in ihren 60ern um 4 Jahre verlängert. Diagnostik, Operation und Strahlentherapie sind in den letzten 20 Jahren enorm verbessert worden. Eine wahre Explosion von Medikamenten führt zur Lebensverlängerung im metastasierten Stadium.

Viele Fragestellungen werden durch diese Studie aber weiter nicht oder nur unzureichend beantwortbar gemacht. ■

Autor:

**Dr. Wolfgang Loidl**

Prostate Cancer Center

Robotische Chirurgie, Wiener Privatklinik

Gastprofessor Medizinische Universität Wien

Lehrbeauftragter LMU München Großhadern

E-Mail: loidl@wpk.at

■0615

### Literatur:

- 1 Hamdy FC et al.: Fifteen-year outcomes after monitoring, surgery or radiotherapy for prostate cancer. N Engl J Med 2023; 388; 1547-1558, präsentiert im Rahmen des EAU-Kongresses 2023, 11. März 2023, Mailand



Kommentar von Priv.-Doz. Frank Wolf, PhD, zum Update der ProtecT-Studie

# Einordnung der ProtecT-Studie aus radioonkologischer Sicht

Das Kunststück, 1643 Patienten mit einer Krebsdiagnose in einen Arm ohne jegliche Therapie sowie zwei Arme mit höchst unterschiedlicher Therapie zu randomisieren, kann nicht hoch genug eingeschätzt werden und hat sich in mehrerlei Hinsicht ausgezahlt: Die ProtecT-Studie zeigt ein nicht zu unterschätzendes Defizit im Management des Prostatakarzinoms auf, und zwar die Überdiagnostik und Übertherapie bei „Low risk“-Karzinom,<sup>1</sup> wie im folgenden Kommentar dargelegt wird.

## Noch bessere Selektion der Patienten notwendig

Seit der Rekrutierung bis ins Jahr 2009 hat sich in Bezug auf ein defensiveres PSA-Screening sowie das Angebot einer „active surveillance“ (AS) einiges getan. Dennoch bestehen vor allem im hausärztlichen und niedergelassenen Bereich Schwierigkeiten, die über Jahrzehnte gelebte Praxis des uneingeschränkten PSA-Screenings zu ändern und auf selektionierte Patienten einzuschränken, so wie es in den Leitlinien empfohlen wird.

Von entscheidender Bedeutung ist es allerdings, sich das eingeschlossene Patientenkollektiv zu vergegenwärtigen: Es handelt sich um ein fast lupenreines Low-Risk-Kollektiv. Nur 6% waren in der Kategorie „unfavorable intermediate risk“ oder hatten ein höheres Risiko. Die ermutigenden Ergebnisse der ProtecT-Studie sollte daher keinesfalls auch zu einer Therapie-deeskalation bei Patienten mit höherem Risiko führen – ganz im Gegenteil.

Rezente hochqualitative Phase-III-Daten zeigen, dass in Hochrisikokollektiven eine Eskalation in Bezug auf Bestrahlungsdosis, bestrahlte Volumina (Stichwort: pelvine Bestrahlung) sowie Hormontherapie einen signifikanten Vorteil bringen.<sup>2-4</sup> Die Ausdehnung der Einschlusskriterien für eine AS in höhere Risikostadien als „favorable intermediate risk“ ist daher abzulehnen.

In diesem Zusammenhang ist die Unterscheidung in „favorable“ und „unfavorable intermediate risk“ wichtig, die leider in

den EAU- und den S3-Leitlinien nach wie vor nicht vorgenommen wird. Das ist aus meiner Sicht unverständlich, da hier ein großer Unterschied in Prognose und Therapieempfehlung (u. a. Verzicht auf Hormontherapie bei „favorable intermediate risk“) besteht und in den meisten rezenten internationalen Studien die 6-teilige NCCN-Klassifikation verwendet wird, in der zusätzlich auch weiter in „low“ und „high risk“ unterschieden wird.

Eine weitere Verbesserung in der Selektion von Kandidaten für eine AS wird in Zukunft durch die verbesserte Verfügbarkeit von „genomic classifiers“ (GC) wie Decipher oder Prolaris kommen. Der GC-Score ist ein unabhängiger prognostischer Faktor für biochemische Kontrolle, Prostatakrebs-spezifisches Überleben, metastasenfreies Überleben und Gesamtüberleben und kann daher vor allem bei „intermediate risk“ das Management bei AS steuern.<sup>5</sup>

## Vergleich chirurgische Therapie und Radiotherapie

ProtecT ist die erste und einzige Studie, in der zwischen Operation und Bestrahlung randomisiert worden ist, und bietet daher eine wertvolle Entscheidungshilfe für behandelnde Ärzte und Patienten bei der Wahl des geeignetsten Therapieverfahrens. Die onkologische Gleichwertigkeit von Prostatektomie und Bestrahlung ist nach einem medianen Follow-up von 15 Jahren nicht zu bestreiten. Dadurch rückt bei der Therapieentscheidung der Fokus

auf deren Verträglichkeit und unterschiedliche Nebenwirkungsprofile.

Hier bietet die ProtecT-Studie einen einmaligen und höchst interessanten Vergleich der Nebenwirkungsprofile der beiden Therapien mit einigen überraschenden Erkenntnissen.<sup>6,7</sup> Einerseits besteht zwischen den beiden Therapiemodalitäten kein signifikanter Unterschied in der globalen „health-related quality of life“. Andererseits bestehen in den verschiedenen Domänen der Harn-, Sexual- und Darmfunktion zum Teil erhebliche Unterschiede, die dem Patienten vor einer Therapieentscheidung dargelegt werden sollten.

So ist nach 12 Jahren die Inkontinenzrate nach Operation dreimal höher als unter Radiotherapie (24% vs. 8%), die Rate an erektiler Dysfunktion lag nach 7 Jahren bei 12%.

Auf der anderen Seite sind obstruktive Symptome wie Nykturie  $\geq 2 \times$  im OP-Arm deutlich niedriger (34%) als im Strahlentherapiearm (48%), der sich auf einem ähnlichen Level bewegt wie die AS (47%). Das heißt, dass vor allem Patienten mit vorbestehender obstruktiver Symptomatik durch eine Operation eine anhaltende Symptomkontrolle haben dürften, die im Falle einer Bestrahlung durch eine anschließende TUR-P hergestellt werden müsste.

„Fecal leakage“ tritt 12 Jahre nach Strahlentherapie doppelt so häufig auf (12%) wie nach OP oder AS (jeweils 6%), was allerdings auch der verwendeten Bestrahlungstechnik geschuldet sein dürfte. Diese wurde ohne Rektum-Spacer, Planung

mittels MR und IMRT-Technik durchgeführt, wobei zumindest die beiden letzteren Verfahren heutzutage als Standard bezeichnet werden können.

Ein weiterer Makel im Radiotherapiearm ist die Verabreichung einer neoadjuvanten Hormontherapie, von der das eingeschlossene Kollektiv nicht profitiert, mit Ausnahme der erwähnten 6% mit „unfavorable intermediate risk“, und die in diesem Arm eine unnötige Einschränkung der „sexual quality of life“ sowie eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos mit sich bringt.

### Fazit

Die ProtecT-Studie ist ein Landmark-Trial und dürfte Grundlage einer Änderung in der Praxis beim Low-Risk-Prostatakarzinom sein. Bei älteren Patienten ohne Risikofaktoren sollte „active surveillance“ nicht nur angeboten werden, sondern es sollte die bevorzugte Alternative sein. Falls ein Wechsel auf eine Therapie

indiziert ist, sind die Daten zur Lebensqualität der ProtecT-Studie bei der Wahl des geeignetsten Therapieverfahrens eine wertvolle Hilfe für den Patienten sowie den behandelnden Arzt.

Die seit der Rekrutierungsphase der Studie erzielten Verbesserungen in Patientenselektion (GC) und Behandlungstechniken lassen uns optimistisch in die Zukunft blicken. Es sieht ganz danach aus, als würde das Low-Risk-Prostatakarzinom nicht nur die Lebenserwartung kaum einschränken, sondern auch als würde dessen Behandlung (bzw. Nichtbehandlung) die Lebensqualität nur in sehr geringem Maß beeinträchtigen. ■

Autor:

apl. Prof. Dr. **Frank Wolf**, PhD

Universitätsklinik für Radiotherapie und  
Radio-Onkologie, Salzburger Landeskliniken

Universitätsklinikum der Paracelsus

Medizinischen Privatuniversität

E-Mail: [f.wolf@salk.at](mailto:f.wolf@salk.at)

■0615

### Literatur:

**1** Hamdy FC et al.: Fifteen-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2023; 388(17): 1547-58 **2** Kerkmeijer LGW et al.: Focal boost to the intraprostatic tumor in external beam radiotherapy for patients with localized prostate cancer: Results from the FLAME-randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2021; 39(7): 787-96 **3** Murthy V et al.: Prostate-only versus whole-pelvic radiation therapy in high-risk and very high-risk prostate cancer (POP-RT): Outcomes from phase III randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2021; 39(11): 1234-42 **4** Kishan AU et al.: Androgen deprivation therapy use and duration with definitive radiotherapy for localised prostate cancer: An individual patient data meta-analysis. *Lancet Oncol* 2022; 23(2): 304-16 **5** Jairath NK et al.: A systematic review of the evidence for the decipher genomic classifier in prostate cancer. *Eur Urol* 2021; 79(3): 374-83 **6** Donovan JL et al.: Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2016; 375(15): 1425-37 **7** Donovan JL et al.: Patient-reported outcomes 12 years after localized prostate cancer treatment. *N Engl J Med Evidence* 2023, 2(3): doi: 10.1056/EVIDoa2300018

# 1FACH 1FACHER VERSORGEN

## LEISTBARE VERSORGUNG IN DER ONKOLOGIE



### ABIRATERONE 1A PHARMA

500 mg 60 St Filmtabletten  
1000 mg 30 St Filmtabletten

**1FACH 1FACHER 1A** [1Apharma.at](http://1Apharma.at)

**1A**  
PHARMA



# Kommentar zu: Dialog – Diskurs – Debatte zum Thema „Zukunft in der Niederlassung“

## Liebe Leserinnen, liebe Leser,

einige Gedanken zur Dialog-Diskurs-Debatte zum Thema „Zukunft in der Niederlassung“ in der letzten *ÖGU-Aktuell*-Ausgabe (2/2023),<sup>1-5</sup> primär aus der Sicht eines Abteilungsleiters. Die verschiedenen Artikel/Interviews sprechen eine Reihe von Problemen/Aspekten an, auf 4 möchte ich kurz eingehen.

## Lehrpraxis

Dies halte ich für ein probates Konzept für Kollegen, die in die Niederlassung gehen wollen. Deshalb glaube ich, dass es Sinn macht, diese an das Ende der Ausbildung zu legen. Es ist aufgrund des Arbeitszeitgesetzes und der verschiedensten Limitationen schon jetzt schwierig, jungen Kollegen eine adäquate chirurgische Ausbildung zu ermöglichen. Würde man nun ALLEN eine Lehrpraxis für 1–2 Jahre angedeihen lassen, müsste man die Ausbildung deutlich verlängern. Deshalb – wie gesagt – selektiv für jene jungen Kollegen, die nach 3–4 Jahren in der Ausbildung entscheiden, in die Niederlassung zu gehen. Für diese kann es durchaus interessant sein, auch länger in der Lehrpraxis zu arbeiten. Für Kollegen, die eine Spitalkarriere anstreben, wird diese Zeit fachlich wenig bringen und sie werden diese eher als Nachteil empfinden.

## Gemeinschaftsordination

Ich bin überzeugt, dass das derzeit noch gängige „Einzelkämpfertum“ in der Facharztordination aus einer Reihe von Gründen (Ökonomie, Work-Life-Balance) ein Auslaufmodell darstellt und dass die Zukunft Gruppenordinationen gehört. Diese Gruppenordinationen könnten dann gewisse Leistungen aus den Spitalsambulanzen übernehmen (Urodynamik, minimalinvasive BPS-Therapie, Botox u. Ä.). Die entsprechende Honorierung, aber auch die notwendigen Fallzahlen sind sicher große Herausforderungen für diesen Leistungstransfer. Natürlich könnten z. B. erfahrene Spitalsärzte in diesen Großordinationen Teilzeit arbeiten. Aus standespolitischen Gründen wäre zu fordern, dass diese von Urologen geleitet werden, denkbar wären natürlich auch Versicherungen oder Fonds.

Ich denke, es werden sich jene Strukturen durchsetzen, welche für Patienten, Ärzte und Versicherungen das beste „Paket“ anbieten. Ca. 80% aller Patienten, die wir in der Ambulanz sehen, können von diesen Ordinationen versorgt werden. Ich denke, man muss diese Großordinationen dann auch in die urologische Notfallversorgung bis in den Abend und an den Wochenenden einbinden. Insgesamt wird es zu einem Aufbrechen der Trennung von Niederlassung, ambulanter und stationärer Versorgung kommen.

## Nachwuchs

Ich bin der Meinung, dass junge Ärzte, die auf Kosten der Steuerzahler/Gesellschaft studiert haben (ein Studium kostet etwa 600 000 Euro), der Gesellschaft durch eine Anstellung im öffentlichen Gesundheitssystem einen Teil der Kosten durch ihre Arbeit refundieren. Ich könnte mir vorstellen, dass junge Ärzte z. B. 10 Jahre Vollzeit im öffentlichen System arbeiten müssen, d. h. 3–5 Jahre Ausbildung und dann nochmals 5 Jahre als Facharzt/praktischer Arzt; jene, die Teilzeit arbeiten, dementsprechend länger. Der politische Wille geht in diese Richtung. Für unser Fach sehe ich kein Nachwuchsproblem, diesbezüglich muss man sich nur die ÖGU-Mitgliederstatistik anschauen. Ich habe sicher 25 Initiativbewerbungen vorliegend. Die Herausforderung besteht vielmehr darin, Rahmenbedingungen zu schaffen, die die erfüllende Arbeit als Spitalarzt für junge Kollegen attraktiv macht. Das beginnen die Spitalsträger/Bundesländer (wohl reichlich spät) langsam zu verstehen.

## Demografie/Versorgung

Hier teile ich die Skepsis von Prim. Doz. Claus Riedl. Die demografische Entwicklung und die immer größer und teurer werdenden medizinischen Möglichkeiten werden unser Gesundheitssystem in absehbarer Zeit überfordern bzw. überfordern es bereits. Mehr Geld ist, in Anbetracht der Staatsfinanzen, unrealistisch und auch nicht sinnvoll. Die letzten 6 Lebensmonate sind die bei Weitem teuersten. Über diese Phase müssen wir mehr lernen. Aus meiner Sicht ist die einzige Lösung eine massive Leistungsreduktion. Einige Gedanken, die unser Fach betreffen: keine kurative Therapie bei Gleason Score 6 ohne AS bei Patienten älter als 60+; keine Operation bei kleinem Nierentumor (SRM) bei 75+ ohne vorangegangenes „wait and see“; keine Systemtherapie jenseits der durch RCTs dokumentierte Effizienz.

Ihr

**Stephan Madersbacher**

Autor: Prim. Univ.-Prof. Dr. **Stephan Madersbacher**

Abteilung für Urologie, Klinik Favoriten

E-Mail: stephan.madersbacher@gesundheitsverbund.at

■06

## Literatur:

**1** Özsoy M: Zukunftskonzepte in der Niederlassung. *ÖGU Aktuell* 2023; 2: 8-9 **2** Huss A (Interview): „Ist es flächendeckend möglich, Leistungen aus dem Spital auszulagern?“ *ÖGU Aktuell* 2023; 2: 10-11 **3** Stöckl C (Interview): „Die größte Hürde in der Umsetzung ist die Finanzierung“. *ÖGU Aktuell* 2023; 2: 12-3 **4** Riedl C (Interview): „Wir sind in einer Umbruchzeit“. *ÖGU Aktuell* 2023; 2: 14-5 **5** Özsoy M: „Uns allen liegt die bestmögliche Patientenversorgung am Herzen“. *ÖGU Aktuell* 2023; 2: 16-7



Aus dem Arbeitskreis (AK) für Assistenzärzt:innen

# Ausbildung: ESU-Bootcamp Austria 2023

Vergangenen Juli fand die 2. Ausgabe des Bootcamps der European School of Urology (ESU) und im Rahmen der Austrian School of Urology (ASU) statt. Nachdem wir letztes Jahr den Kurs als Arbeitskreis erstmalig gemeinsam mit der ESU und dem Hauptsponsor Olympus Austria GmbH sehr kurzfristig und teils improvisiert veranstaltet haben, waren wir heuer deutlich routinierter, was sich im Upgrade der Trainingsplätze und des Angebots widerspiegelte.

**D**er Kurs ESU-Bootcamp Urology ist eine intensive, praktische Fortbildung für Assistenzärzt:innen am Anfang ihrer Ausbildung, in dem Basiskennnisse der verschiedenen Operationstechniken vermittelt werden sollen, bevor sie erstmals am Patienten zum Einsatz kommen. Die Kursstruktur ist hierbei größtenteils standardisiert seitens der ESU vorgegeben, damit die Kurse unabhängig vom Austragungsort über ganz Europa vergleichbar bleiben. Das Grundkonzept ist das 1:1:1-Prinzip, wonach pro Teilnehmer eine Trainingsstation und ein Trainer über die gesamte Kursdauer zur Verfügung stehen müssen. Weitere Details zur genauen Kursstruktur finden sich in meinem letztjährigen Artikel.

Zwölf Assistenzärzt:innen aus neun verschiedenen Kliniken nahmen am Kurs teil (Abb. 1). In vier Modulen à 90 Minuten wurden die Laparoskopie, die TUR-Blase und -Prostata, die semirigide und flexible Ureterorenoskopie sowie die Zirkumzision, die suprapubische Katheteranlage und die Nephrostomieanlage geübt. Besonders freue ich mich, dass wir zehn Trainer aus dem AKH Wien, dem Hanusch-Krankenhaus Wien, der Ordination Dr. Türk in Wien, dem Universitätsklinikum Graz, dem Ordensklinikum Linz, dem Klinikum Wels, dem Tauernklinikum Zell am See sowie der Universitätsklinik Salzburg gewinnen konnten. Durch diese Verbesserung konnten wir heuer das 1:1:1-Prinzip annähernd umsetzen (Abb. 2-4). Erwähnenswert ist auch, dass der Kursgründer Dr. Tiago de Oliveira erneut für drei Tage aus Lissabon angereist ist, um uns in der Umsetzung sowie als Trainer zu unterstützen. Ich möchte mich auf diesem Weg noch einmal herzlich bei allen Trainern für ihre ehrenamtliche Unterstützung bedanken!



Abb. 1: Teilnehmer des ESU-Bootcamps Urology in Kals am Großglockner

## Erfahrung der Teilnehmenden

*Die verschiedenen Stationen waren sehr realitätsnah und sehr hilfreich, um die gängigsten Operationsmethoden in der Urologie zu lernen. Die Tutoren konnten uns viele Tipps aus ihrem klinischen Alltag mitgeben. Ich kann das Bootcamp nur jedem Assistierenden empfehlen!*

**Dr. Christian Eiben, Universitätsklinik für Urologie & Andrologie, Salzburg**

*Großartiges Simulationstraining für TURP/B mit 1:1-Betreuung. Viel Zeit für „Hands-on“-Training mit Tipps & Tricks der Spezialisten. Für Assistenzärzt:innen, die gerade am Anfang sind, ein super Einstieg.*

**Dr. Livia Huber, Abteilung für Urologie, Landesklinikum Baden**

Besonderer Dank gilt auch der Firma *Olympus Austria GmbH*, die uns erneut mit den meisten Trainingsstationen, dem notwendigen Equipment sowie logistischem Support als Hauptsponsor unterstützte. Weitere Sponsoren waren die Firmen *Uromed*, die uns mit Trainingsmaterial versorg-

te und finanziell unterstützte, sowie *BK Medical*, die ein Ultraschallgerät samt Equipment zur Nephrostomieanlage bereitstellte.

Das Feedback zum Kurs war durchwegs positiv; ich bin daher überzeugt, dass er ein wertvolles Mittel am Anfang der Assistenz-



Abb. 2–4: Eindrücke vom ESU-Bootcamp 2023: Teilnehmende an verschiedenen Simulationsstationen

arztkarriere ist, um auf die operative Karriere vorzubereiten (je früher, desto besser!). Mit dem heurigen Kurs sind wir bei einer Größe angelangt, die wohl auch für die kommenden Jahre praktikabel ist. Insbesondere mit dem bevorstehenden Wechsel an der

AK-Spitze im kommenden Herbst gilt es jetzt, Strukturen zu schaffen, um den Kurs für die kommenden Jahre fest in der Ausbildung zu verankern und die jährliche Durchführung und Organisation zu garantieren. ■

Autor:

Dr. David Oswald

Universitätsklinik für Urologie und Andrologie

Paracelsus Medizinische Universität Salzburg

E-Mail: d.oswald@salk.at

■06

## TERMINE

**13.–14. Oktober 2023**

**33. Jahrestagung der MKÖ**

Seminarhaus Auf der Gugl, Linz

Info: [www.kontinenzgesellschaft.at](http://www.kontinenzgesellschaft.at)

**20.–24. Oktober 2023**

**ESMO-Kongress**

Madrid

Info: [www.esmo.org/meetings/esmo-congress-2023](http://www.esmo.org/meetings/esmo-congress-2023)

**2.–4. November 2023**

**Fortbildungstagung der ÖGU mit Jahreshauptversammlung**

Design Center Linz

Info: [www.uro.at](http://www.uro.at)

**17.–18. November 2023**

**5. Onkologisch-Laparoskopisches und Roboterchirurgisches Herbstsymposium**

Stift Göttweig,

Furth bei Göttweig

Info: [www.henrich-pr.at/de/termine/5-onkolap-robot-herbstsymposium](http://www.henrich-pr.at/de/termine/5-onkolap-robot-herbstsymposium)

**15. Dezember 2023**

**9<sup>th</sup> Michael J. Marberger (MJM) Annual Meeting**

Van Swieten Saal der Medizinischen

Universität Wien

Info: <https://urologie.meduniwien.ac.at/ueber-uns/9th-michael-j-marberger-meeting-2023/>

**25.–27. Jänner 2024**

**ASCO GU – Genitourinary Cancers Symposium**

San Francisco

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

**8.–10. Februar 2024**

**ESSM 2024**

Bari

Info: [www.essm.org](http://www.essm.org)

**20.–23. März 2024**

**55. Alpenländisches Urologen-Symposium 2024**

Hotel First Peak

Zauchensee, Salzburg

**5.–8. April 2024**

**EAU24**

Paris, Frankreich

Info: <https://eaucongress.uroweb.org/announcing-eau24>

**17. April 2024**

**2. Post-EAU – Was bleibt für Klinik und Praxis**

Wien, Schloss Schönbrunn, Apothekertrakt

Info: [www.universimed.com/2.post-eau](http://www.universimed.com/2.post-eau)

**April 2024**

**Central European Meeting:**

**Controversies in Uro-Oncology**

Van Swieten Saal der Medizinischen

Universität Wien

**2.–4. Mai 2024**

**50. Tagung der ÖGU und der BUV**

München

Info: [www.uro-tagung.de](http://www.uro-tagung.de)

**3.–6. Mai 2024**

**AUA 2024**

San Antonio, USA

Infos: [www.auanet.org/annualmeeting](http://www.auanet.org/annualmeeting)



Aus dem Arbeitskreis (AK) für Blasenfunktionsstörungen

# Zwei Sorgenkinder: Patientenversorgung und Ausbildung in funktioneller Urologie

Betrachtet man die demografische Entwicklung in Europa, so zeigt sich auf den ersten Blick, dass unsere Gesellschaft immer älter wird. Mit höherem Lebensalter nimmt die Anzahl an Blasenfunktionsstörungen aller Art zu und daher suchen immer mehr Patienten eine Versorgung im Bereich der funktionellen Urologie auf – mit einem weiteren Anstieg ist zu rechnen. Dies führt zu massiven Versorgungsengpässen.

**V**iele Patienten mit funktionellen, urologischen Störungen könnten oft tatsächlich schon mittels einfacher Anamnese, urologischem Status kombiniert mit einem 2x24-Stunden-Blasentagebuch leicht abgeklärt werden. Die Probleme sind häufig leicht behebbar und machen in vielen Fällen nicht immer eine Überweisung an eine Spitalsambulanz zur urodynamischen Abklärung notwendig.

## Versorgungsengpässe in der funktionellen Urologie

Kommt es aber zu komplexeren Störungen – wenn z. B. Speicher- und Entleerungssymptome kombiniert vorliegen oder neurologische Erkrankungen eine vertiefende Abklärung und konsequentere Patientenführung erfordern –, so wird die Versorgungssituation dieser Patienten kontinuierlich schwieriger: Personalmangel in allen Berufsgruppen führt dazu, dass Spezialambulanzen nicht mehr besetzt werden können und Termine von Patienten, die bereits mehrere Monate auf eine urodynamische Abklärung warten, wieder verschoben werden müssen. Dazu kommt, dass an vielen Abteilungen urodynamische Messungen gar nicht mehr angeboten oder nur in sehr beschränktem Ausmaß durchgeführt werden. Dies führt dann wiederum zu verstärkten Anfragen an den Abteilungen, wo noch urodynamische Messungen durchgeführt werden – mit entsprechendem Anstieg der Wartezeiten. Nachdem unsere Gesellschaft immer älter wird, ist es unverständlich, dass gerade auf diesem Gebiet der Urologie als Erstes eingespart wird und Leistungen heruntergefahren werden.

## Ausbildungsprobleme

Da nun an vielen Abteilungen die funktionelle Urologie eine zunehmend untergeordnete Rolle spielt, ist auch die Ausbildung auf diesem Gebiet immer schwieriger zu gewährleisten. Im Rahmen der Facharztprüfung sind Fragen aus diesem Gebiet der Urologie durchaus relevant und auch in der täglichen Praxis ist man später mit diesen Patienten konfrontiert. Fehlt die Expertise in der funktionellen Urologie, so ist es naheliegend, diese Patienten an eine Spezialambulanz zu überweisen. Hier schließt sich der Kreis, denn diese Ambulanzen werden immer weniger und im niedergelassenen Bereich sind urodynamische Untersuchungen als Kassenleistung derzeit nicht möglich.

Was bleibt, sind unzureichend versorgte Patienten mit überlangen Wartezeiten auf eine urodynamische Abklärung und eine unbefriedigende Ausbildungssituation des urologischen Nachwuchses.

Aber auch auf dem Gebiet der operativen Behandlungsmöglichkeiten bestehen Defizite: Inkontinenzoperationen werden an vielen Abteilungen nur mehr eingeschränkt angeboten: einerseits aufgrund von fehlenden OP-Kapazitäten, andererseits wegen fehlender Expertise und keiner Ausbildungsmöglichkeit auf diesem Gebiet.

## Urodynamikseminare des AK Blasenfunktionsstörungen

Urodynamische Untersuchungen und Befunde mögen manchmal kompliziert erscheinen, sind aber bei entsprechender Erklärung keine Quantenphysik. Der Arbeitskreis (AK) Blasenfunktionsstörungen bietet

daher schon seit mehreren Jahren Urodynamikseminare an: Neben Vermittlung des theoretischen Hintergrundes werden urodynamische Kurven praktisch anhand von Fallbeispielen erklärt, die Kurveninterpretation geübt und Therapiemöglichkeiten anhand realer Patientenfälle besprochen. Pandemiebedingt war eine Durchführung fast zwei Jahre lang nicht möglich. Im September 2022 konnte dann am Landeskrankenhaus Korneuburg wieder ein ausgebuchtes Seminar mit 20 Teilnehmern durchgeführt werden.

Auch im Rahmen der ASU (Austrian School of Urology) im Juni 2023 konnten wir ein Seminar für Assistenzärzte mit ausschließlich positiven Rückmeldungen anbieten. Als Vorsitzender des Arbeitskreises freut mich besonders das Engagement, das viele unserer Mitglieder aufbringen, um die Seminare zu planen, die Vorträge vorzubereiten und schließlich das Wissen um funktionelle Urologie zu vermitteln. In Zeiten von Personalmangel und Mehrbelastungen im Spitalsalltag ist dies nicht selbstverständlich. Aufgrund der großen Nachfrage für weitere Termine war das für den 30. September in Innsbruck terminisierte Seminar ebenfalls schnell ausgebucht.

## Komplexe Fälle: Online-Meetings des Arbeitskreises

Im Bereich der funktionellen Urologie kommt es aber auch immer wieder zu schwierigen Fällen mit komplexen urodynamischen Konstellationen und oft mehrfach vorhertherapierten Patienten. Gerade bei diesen Patienten ist es sinnvoll, die therapeutischen Optionen zu besprechen und Möglichkeiten zu diskutieren. Da ein per-

sönliches Treffen der AK-Mitglieder nicht immer kurzfristig möglich ist, haben wir begonnen, Fallbesprechungen per Online-Meetings im Abstand von etwa 2 Monaten durchzuführen: Komplexe Fälle können so schnell und unproblematisch besprochen und die Therapiemöglichkeiten diskutiert werden. Es hat sich gezeigt, dass dieser unkomplizierte Erfahrungsaustausch ein gutes Format bietet, um schwierige Fälle in größerer Runde diskutieren zu können und das eigene Wissen zu erweitern. Diese Möglichkeiten spiegeln auch den Trend der Zeit wider: Telemedizin wird zunehmend als Option diskutiert und könnte abteilungsübergreifend eine sinnvolle Ergänzung zum klassischen Ambulanzalltag darstellen. Es müssen aber dazu sicher noch datenschutzrechtliche und arbeitsrechtliche Aspekte geklärt werden.

### Statutenänderung

Im Rahmen des letzten AK-Wochenendes im November 2022 kam es zur Anpassung der AK-Statuten: Alle österreichischen Kolleginnen und Kollegen, die sich für funktionelle Urologie interessieren, können einen Antrag per E-Mail an den amtierenden Vorsitzenden des Arbeitskreises mit Aufnahmeersuchen stellen. Eine aktive Teilnahme an 2 AK-Veranstaltungen oder -Sitzungen jährlich ist dann Voraussetzung für die Mit-

gliedschaft. Für die Vernetzung und den Erhalt der österreichischen Expertise in funktioneller Urologie liegt meine Vision darin, dass sich in jeder urologischen Abtei-

von urodynamischem Wissen bzw. der Ausbildung auf dem Gebiet der funktionellen Urologie liegen. Da aber nicht nur das theoretische Wissen, sondern auch die praktische Umsetzung von Therapiemöglichkeiten relevant ist, planen wir für den Winter 2024 ein Arbeitskreiseseminar zur operativen Behandlung der Harninkontinenz:

Es sollen die wesentlichen Implantate mit OP-Technik, Indikationen und differenzialdiagnostische Überlegungen vermittelt werden. Nur wenn wir es schaffen, unsere jüngeren Kolleginnen und Kollegen in Diagnostik und Therapie auch entsprechend auszubilden und für die funktionelle Urologie zu begeistern, können wir von ärztlicher Seite zur optimalen Versorgung unserer Patienten beitragen. Ich sehe es daher als die Hauptaufgabe des Arbeitskreises für Blasenfunktionsstörung, urodynamisches Wissen in Theorie und Praxis zu vermitteln und die Expertise auf diesem Gebiet für die österreichische Urologie zu erhalten. ■

Autor:

OA Dr. **Michael Rutkowski**

Vorsitz d. AK Blasenfunktionsstörungen (ÖGU)

Präsident medizinische Kontinenzgesellschaft

Österreich (MKÖ)

Landeskrankenhaus Korneuburg

E-Mail: michael.rutkowski@korneuburg.lknoe.at

■06

lung eine Kollegin oder ein Kollege als Schwerpunkt für die funktionelle Urologie begeistern kann.

### Ausblick auf 2024

Auch im kommenden Jahr wird der Fokus des Arbeitskreises auf der Vermittlung

## ÖGU Aktuell 2/2023

# Korrigendum zum Artikel „Die Entwicklung des Arbeitskreises der Kinderurologie der ÖGU“

### Liebe Kolleg:innen,

im kürzlich erschienenen Artikel „Die Entwicklung des Arbeitskreises der Kinderurologie der ÖGU“ in *ÖGU Aktuell* 2023, Ausgabe 2, ist mir leider ein Fehler unterlaufen.

Prof. Dr. Marcus Riccabona hat 2002 den Vorsitz des Arbeitskreises Kinderuro-

logie an Prof. Dr. Christian Radmayr übergeben, er hat den AK bis 2005 geleitet und in diesem Zeitraum die Veranstaltungen und Sitzungen organisiert.

Im Jahr 2014 wurde Marcus Riccabona die Ehrenmitgliedschaft der European Society for Pediatric Urology (ESPU) verliehen, diese Ehre wird nur wenigen zuteil. Ich bitte um Verzeihung.

Mit kollegialen Grüßen  
Patrick Rein

■

Autor: Dr. **Patrick Rein**

Vorsitzender AK Kinderurologie, Dornbirn

E-Mail: paex1@me.com

■06



## ASCO Annual Meeting 2023

2.–6. Juni 2023, Chicago

# PFS-Verlängerungen beim Prostata-, Mikrobiome beim Nierenzellkarzinom

Im Folgenden werden die klinisch relevanten uroonkologischen Highlights zur Therapie des Prostata- und Nierenzellkarzinoms vom ASCO-Jahrestreffen 2023 präsentiert.

Die Teilnehmerzahlen vor Ort näherten sich wieder denen von vor der Pandemie an.

### Rezidiertes lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom

STARTAR, eine Phase-II-Studie von T. Zang, untersuchte die Therapieintensivierung im biochemischen Rezidiv einer Hochrisikopopulation nach radikaler Prostatektomie (RPE) mit Androgendprivation (ADT)/Apalutamid für 36 Wochen/Salvage-Radiotherapie (sRT) und anschließender Docetaxel-Chemotherapie.<sup>1</sup> Der PSA-Wert lag bei Studieninitiierung bei 0,58.

Das PSA-PFS (progressionsfreies Überleben) nach drei Jahren erreichten 72%

der Patienten. Bei 38/39 der Probanden normalisierte sich der Testosteronspiegel nach drei Jahren, bei 50% bereits nach 15 Monaten.

In der zuletzt am GU-ASCO-Jahrestreffen 2023 vorgestellten FORMULA-509-Studie (sRT/ADT/Abirateron/Apalutamid für sechs Monate) lag die PSA-PFS-Rate nach drei Jahren bei 67% in der Kohorte mit einem Ausgangs-PSA-Wert von >0,5.<sup>2</sup>

In einer weiteren Referenzstudie, der Studie STREAM, betrug die PSA-PFS-Rate gar nur 54% mit der Kombination ADT/Enzalutamid für sechs Monate.<sup>3</sup>

Die Patientenselektion beim postoperativen biochemischen Rezidiv basiert bisher nur auf klinischen Relaps-Risikoprofilen und keinerlei genomisch getriggerten.

Der gegenwärtige „standard of care“ (SOC) mit ADT und RT, deren Beginn und Dauer ebenso noch Gegenstand der Diskussion sind, bleibt für eine noch zu definierende Hochrisikopopulation offensichtlich unzureichend.

Daher bedarf es einer breiteren Evidenz für eine Intensivierung mit additiven ARTA (gegen den Androgenrezeptor gerichtete Substanzen) und die Wertigkeit von Docetaxel.

## Hormonsensitives Prostatakarzinom

A. Bossi stellte den zweiten Teil der Phase-III-Studie PEACE-1 vor, in dem der Stellenwert der Radiotherapie in der De-novo-„Low volume“-Gruppe bei 592 Patienten mit hormonsensitivem Prostatakarzinom (HSPC) untersucht wurde, die den aus der ersten Publikation von K. Fizazi bekannten Therapiestandard mit oder ohne Abirateron erhielten.<sup>4</sup> Das Follow-up wies 73 Monate auf.

Der SOC bestand aus ADT+Docetaxel, die Radiotherapie wurde mit 74 Gy normal fraktioniert und höher dosiert als in den Studien HORRAD und STAMPEDE, die in einer Metaanalyse einen Überlebensvorteil in der „Low volume“-Patientengruppe zeigten.

Dies war nun in der Studie PEACE-1 nicht der Fall, allerdings fiel das rPFS (radiologisches progressionsfreies Überleben) mit einer HR von 0,5 hochsignifikant aus und lag für die Therapieintensivierung mit Abirateron und der RT bei einem Median von 7,5 Jahren.

Der fehlende Gesamtüberlebensvorteil könnte unter anderem auch damit zu erklären sein, dass im Gegensatz zur STAMPEDE-Studie mit nur 18% Patienten mit Docetaxel-Therapie nun ein intensiviertes systemisches Therapieregime bereits einen so hohen Überlebensvorteil vorlegte, dass mit der additiven Radiotherapie keine Signifikanz mehr zu erreichen war.

Im Unterschied zu den beiden vorgenannten Studien war allerdings das Auftreten von schwerwiegenden urogenitalen Nebenwirkungen, wie etwa palliativ notwendigen Prostatektomien oder Harnableitungen, als klinisch bedeutsamer sekundärer Endpunkt in der RT-Gruppe signifikant geringer.

Dies war unabhängig vom Tumorzellen sowohl in der „Low volume“-Population als auch in der Gesamtpopulation zu beobachten. Die Addition der RT wäre somit auch für eine noch zu definierende selektionierte „High volume“-Kohorte eine Option.

Das Intervall bis zur Kastrationsresistenz verlängerte sich ebenfalls signifikant für beide Kohorten mit lediglich gering erhöhter, nicht radiotherapieinduzierter Nebenwirkungsrate.

Ob diese Patienten im Falle einer Progression ins kastrationsresistente Stadium dann von einer Kombination mit einem neuerlichen ARTA und einem PARP-Inhibitor in der ersten Linie profitieren, hängt

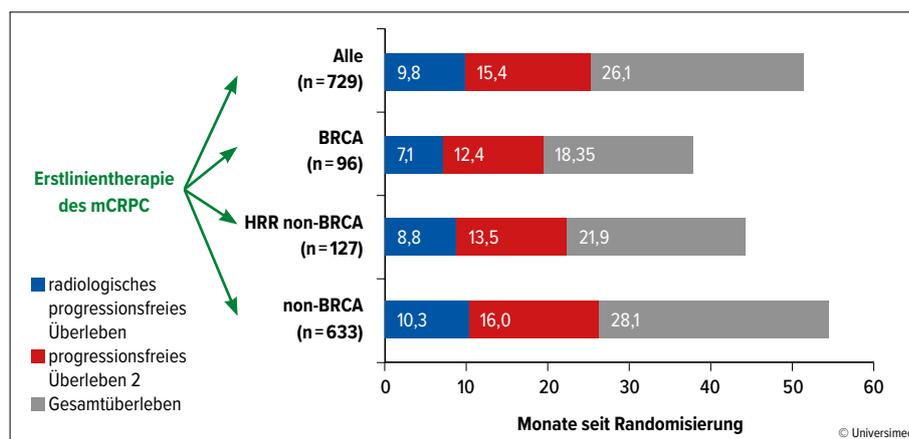


Abb. 1: Ergebnisse der Subgruppenanalyse im CAPTURE-Projekt. Modifiziert nach Olmos D et al.<sup>7</sup>

wohl auch vom Mutationsstatus der *HRR*-Gene ab, obwohl sowohl die PROPEL-Studie mit Olaparib und Abirateron als auch die Studie TALAPRO-2 mit Enzalutamid/Talazoparib in „All-comer“-Kohorten ein signifikant längeres PFS erreichten als mit dem jeweiligen ARTA alleine.

## Nichtmetastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

In einem Real-World-Vergleich von einer Studiengruppe um A. Morgans und N. Shore konnte nachgewiesen werden, dass im Setting des nichtmetastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (nm-CRPC) das Progressionsrisiko zur Kastrationsresistenz mit Darolutamid geringer war als mit Apa oder Enza (18% vs. 28%).<sup>5</sup>

Vor allem war die Zeit bis zum Therapieabbruch unter Darolutamid länger als mit den anderen beiden ARTA, nicht zuletzt auch deswegen, da unter Darolutamid weniger unerwünschte Arzneimittelwirkungen (AE; 25% vs. 29%) auftraten als unter Apalutamid und Enzalutamid.

## Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

K. Fizazi berichtete über die zweite Kohorte eben dieser eigentlich zwei Phase-III-Studien umfassenden TALAPRO-2-Studie, die knapp 400 Patienten einschloss und nun ausschließlich Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) mit *HRR*-Mutation rekrutierte.<sup>6</sup> Nur 8% bzw. 29% waren mit Abirateron bzw. Docetaxel im hormonsensitiven Stadium vortherapiert.

Die häufigsten Genalterationen, die prospektiv sowohl im Gewebe als auch im Blut

bestimmt wurden, waren *BRCA2*, *ATM*, *CDK12*, *CHECK2* und *BRCA1*.

Talazoparib/Enzalutamid reduzierte das radiografische Progressionsrisiko signifikant um 55%, ohne das mediane rPFS noch zu erreichen, das im Kontrollarm bei 13,8 Monaten lag. Die größten Effekte sah man in den Subgruppen der alleinigen *BRCA2*-Mutation, mit einer HR von 0,2, und auch bei Patienten mit *CDK12*- und *BRCA1*-Mutation. Jene mit *ATM*- oder *CHECK2*-Alterationen profitierten jedoch nicht.

Das Gesamtüberleben zeigte mit einer HR von 0,69 zwar einen Trend zugunsten der Kombination, war aber noch nicht reif genug. Sämtliche sekundären Endpunkte wie die Zeit bis zur Chemotherapie, zur PSA-Progression, das PFS2 wie auch das objektive Ansprechen (67,1% vs. 40%) favorisierten die Talazoparib/Enzalutamid-Kombination. Die Kombination verlängerte auch die Zeit bis zum Auftreten einer Verschlechterung der Lebensqualität.

Neben einer Anämie in knapp 43% der Fälle waren die Neutropenie mit 18% und die Thrombopenie mit 5% die häufigsten AE von Grad 3/4. Die Anämie trat nach median 3,2 Monaten auf und zwang 4% der Talazoparib-Patienten zum Therapieabbruch.

Somit zeigten alle drei Kombinationsregime mit einem PARP-Inhibitor und einem ARTA einen deutlichen PFS-Vorteil mit einem Trend zu einem längeren Gesamtüberleben.

Ob Patienten profitieren, die eine moderne Doublet- oder gar Tripeltherapie im mHSPC (metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom)-Setting erhielten, muss in weiteren Studien mit aktuellen Therapieregimen geklärt werden.

D. Olmos bestätigte anhand des aus fünf Studien bestehenden CAPTURE-Projekts, dass beim mCRPC im Rahmen der DDR-Alteration die *BRCA1/2*-Mutationen, die mit einer 13%igen Prävalenz die häufigsten gegenüber 17,4% aller non-*BRCA-HRR*-Mutationen sind, mit der schlechtesten Prognose ausgestattet sind.<sup>7</sup>

Sowohl das rPFS, das PFS2 und das Gesamtüberleben waren für die Patienten mit *BRCA*-Mutation mit 18 vs. 28 Monate gegenüber den Patienten ohne *HRR*-Mutation deutlich kürzer.

In der Subgruppenanalyse war es unerheblich, ob in der Erstlinie mit ARTA oder Taxanen behandelt wurde, ob es sich um mono- oder biallelische, um somatische oder Keimzell- oder um *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutationen handelte (Abb. 1). Dies bestätigte den unbedingten Zwang der Testung im metastasierten Stadium.

## Metastasiertes Nierenzellkarzinom

### Adjuvante Therapie

R. J. Motzer präsentierte aufschlussreiche Subgruppenanalysen der Kohorte A in der hinsichtlich des primären Endpunktes DFS negativen CheckMate-914-Studie zum metastasierten Nierenzellkarzinom (mRCC), die die adjuvante Immuntherapie-Kombination Nivolumab+Ipilimumab mit Placebo verglich.<sup>8</sup> Er konnte zeigen, dass vorhandene tumorspezifische Charakteristika wie sarkomatoide Komponenten, hohes Tumorstadium und eine hohe PD-L1-Expression sehr wohl einen DFS-Benefit für die IO-Kombination bedeuten könnten. Die Patientenzahlen in diesen Subgruppen waren allerdings sehr klein, sodass die Ergebnisse natürlich nur hypothesengenerierend sein können.

Frühzeitige Therapieabbrüche (<6 Zyklen) führten zu einem kürzeren DFS, waren aber nicht hauptauschlaggebend für das Nichterreichen des Studienendpunktes. Die Ipilimumab-Dosierung von 1 mg/kg KG wurde dabei alle sechs Wochen, die Nivolumab-Dosis von 240 mg alle zwei Wochen verabreicht.

Dies bedeutet, dass trotz des nicht verlängerten DFS die IO-Kombination in bestimmten Subpopulationen doch eine deutliche Wirksamkeit entfaltet und weiter in Studien geprüft werden sollte.

Ausstehend ist noch die Kohorte B, in der das DFS bei Nivolumab-Monotherapie vs. die IO-Kombination und Placebo verglichen wird.

### Erstlinientherapie

B. I. Rini und T. Hutson stellten das Follow-up nach vier bzw. fünf Jahren der Studie KEYNOTE-426 mit Pembrolizumab/Axitinib bzw. der Studie CLEAR mit Pembrolizumab/Lenvatinib vor, die die bekannten klinischen Erfolgsparameter wie komplettes Ansprechen (CR), Gesamtansprechrate (ORR), PFS und auch das Gesamtüberleben (OS) für Patienten mit mRCC mit einem intermediären/hohen Risiko der vorangegangenen Follow-ups zugunsten der TKI/IO-Kombinationstherapie gegenüber Sunitinib bestätigten.<sup>8,9</sup>

Die kontroverse Diskussion drehte sich einerseits um die Ansprechdauer, die in der CLEAR-Studie mit 41% in 36 Monaten und in der Studie KEYNOTE-426 mit 28% nach fünf Jahren doch deutlich unter den 56% der Studie CheckMate-214 mit Nivolumab+Ipilimumab nach fünf Jahren liegt.

Andererseits bleiben beide Studien trotz des langen Nachbeobachtungsintervalls die Antwort bezüglich OS und auch Ansprechdauer in der günstigen Risikogruppe schuldig, sodass hier weiterhin mehrere Therapieoptionen wie TKI-Monotherapie, IO-Monotherapie, TKI/IO-Kombinationstherapie und die aktive Überwachung möglich scheinen.

L. Albiges argumentierte dabei deutlich für eine TKI/IO-Kombination, da sowohl die außergewöhnlichen Ansprechraten von über 55–73% der Studien KEYNOTE-426, CheckMate-9ER und CLEAR und die mit unter 10% niedrigen PD(fortschreitende Erkrankung)-Raten einen eindeutigen relevanten klinischen Benefit für individuelle Patienten darstellen, auch wenn die OS-Daten (noch) keine Signifikanz zeigen.

### Zwei und mehr Therapielinien

Die Frage, ob eine Rechallenge mit einer Immuntherapie nach einer immunbasierten Vortherapie in der ersten oder zweiten Linie eine Effektivität besitzt, musste T. K. Choueiri in der Studie COMPACT-03 negativ beantworten, denn die Addition von Atezolizumab zu Cabozantinib war mit keinem Vorteil im PFS und im OS, in der ORR und der PD-Rate gegenüber dem alleinigen TKI Cabozantinib verbunden.<sup>10</sup>

Die Performance des Cabozantinib-Vergleichsarms war mit einer Ansprechrate von 40% besser als in der Zweitlinien-Zulassungsstudie METEOR für Cabozantinib mit 21% und der CABOSUN-Studie mit 29%.

Kritikpunkt war die Wahl von Atezolizumab, einem PD-L1-Inhibitor, als Kombinationspartner von Cabozantinib, obwohl diese Inhibitoren (Atezolizumab und Avelumab) in der Therapie des mRCC keine Rolle spielen.

Weiters war die „Wash-out“-Phase relativ kurz, sodass eine protrahierte Rezeptorblockade aus der Vortherapie die neuerliche IO-Wirkung beeinflussen kann und eine Effizienz eines Checkpoint-Inhibitors zu einem späteren Zeitpunkt denkbar wäre.

Mit der Kombinationstherapie beobachtete man mehr Nebenwirkungen von Grad 3/4 (55% vs. 47%) und mehr behandlungs- und immunassoziierte Todesfälle (3 bzw. 2) mit einer Verdoppelung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und einer doppelten Abbruchrate der Cabozantinib-Medikation.

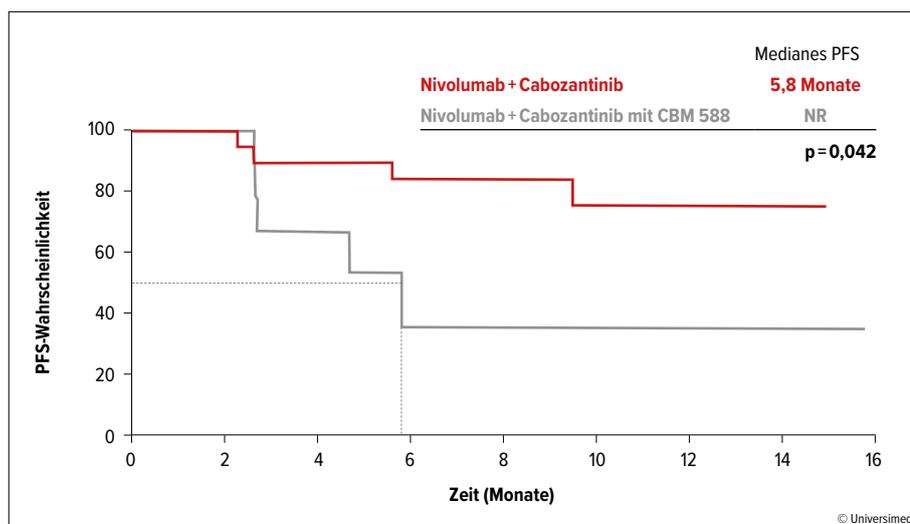
Die immunbasierten Rechallenge-Phase-II-Studien mit Nivolumab+Ipilimumab konnten ebenfalls lediglich ein Ansprechen von 4–14% aufweisen, sodass eine TKI-Monotherapie in der Zweitlinie weiterhin als SOC gilt. Einen endgültigen Ausschluss einer TKI/IO-Kombination bedeutet diese Studie für dieses Stadium allerdings noch nicht.

Eine weitere Klärung könnte vielleicht die laufende TiNivo-2-Studie bieten.

## Metastasiertes nichtklarzelliges Nierenzellkarzinom

Die von C. H. Lee präsentierte Studie KEYNOTE-B61 setzt in der Erstlinientherapie des metastasierten nichtklarzelligen Nierenzellkarzinoms (mncRCC) mit der TKI/IO-Kombination Pembrolizumab+Lenvatinib neue Maßstäbe und wird trotz lediglich einer Phase II mit 158 Patienten und einem kurzen Follow-up von 15 Monaten als neue Therapieoption neben Cabozantinib+Nivolumab oder Cabozantinib-Monotherapie angesehen.<sup>11</sup>

Alle histologischen Varianten hatten eine objektive Ansprechrate von 49%, wobei erwartungsgemäß die chromophoben Tumoren mit 28% das geringste Ansprechen aufwiesen. Die papillären und Translokationstumoren zeigten sogar eine ORR von 54% bzw. 67%. Die DCR (Krankheitskontrollrate) ist mit 82% klinisch herausragend, das PFS setzt mit 17,9 Monaten einen neuen Maßstab und liegt im Bereich des klarzelligen Karzinoms. Das OS war noch nicht erreicht, wobei aber 76% der



**Abb. 2:** Der sekundäre Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) bei Nivolumab + Cabozantinib vs. Nivolumab + Cabozantinib mit CBM 588. Modifiziert nach Ebrahimi H et al.<sup>13</sup>

Patienten nach > 12 Monaten noch ein Ansprechen zeigten, 88 % irgendeine Tumorreduktion aufwiesen und nur 11 % eine PD als bestes Ansprechen hatten.

Mit 44 % waren außergewöhnlich viele Patienten in der günstigen IMDC-Risikogruppe, mit einer allerdings der ORR der intermediären/schlechten Risikogruppe nahezu identen Ansprechraten.

12 % hatten einen sarkomatoiden Anteil, 58 % waren PD-L1-positiv mit einem CPS > 1, sodass diese Charakteristika die außerordentlich guten Daten erklären könnten. Nur 3,2 % mussten das gesamte Regime abbrechen, 34 % benötigten eine Lenvatinib-Dosisreduktion und 65 % hatten eine Nebenwirkung von Grad 3/4, sodass das Toxizitätsprofil dem entsprach, das man von der CLEAR-Studie mit Lenvatinib und Pembrolizumab kennt.

KEYNOTE-B61 ist damit die größte Studie, gefolgt von jener mit Cabozantinib + Nivolumab, ebenfalls von C. H. Lee, die mehr als 40 Patienten rekrutierte und ein Follow-up von 34 Monaten, eine ORR von 41 % und ein PFS von 13 Monaten erreichte, allerdings mit Ausschluss von chromophoben Tumoren.

B. A. McGregor versuchte, die Tripelkombination CaNI (Cabozantinib + Nivolumab + Ipilimumab), deren Effizienz und Sicherheitsprofil schon beim metastasierten ccRCC in der Erstlinientherapie nicht überzeugen konnten, beim mRCC einzusetzen. Sie zeigte dieselben Probleme auf wie in der COSMIC-Studie.<sup>12</sup>

Die Ansprechraten waren mit einer DCR von 77 % und einer PD von 23 % nach einem

Follow-up von erst 10 Monaten bescheiden, die Dosierung war aufgrund der Nebenwirkungen kompromittiert: Nur 44 % erhielten vier Zyklen Ipilimumab, 89 % der Patienten erforderten eine Cabozantinib-Dosisreduktion und 61 % erhielten gar keine Nivolumab-Erhaltungstherapie.

74 % erlebten eine Nebenwirkung von Grad 3/4 mit 10 % kardiogener Natur, 44 % benötigten hoch dosierte Steroidgaben und 21 % brachen die Therapie nebenwirkungsbedingt ab.

### Die Wertigkeit des Mikrobioms

Die Wertigkeit des Mikrobioms in der Immuntherapie des mRCC steigt bei den letzten Kongressen immer mehr. Das war auch bei diesem ASCO-Kongress der Fall.

In einer richtungsweisenden, sehr kleinen (n = 30), randomisierten Studie untersuchte die Gruppe um S. Pal und H. Ebrahimi die Kombination Nivolumab + Cabozantinib vs. Nivolumab + Cabozantinib mit CBM 588, einem oral verfügbaren bakteriellen Produkt eines *Clostridium butyricum*-Stammes.<sup>13</sup>

Dieses wird im oberen Darmtrakt vielfältig und setzt Butyrat frei. Dadurch ändert sich die Zusammensetzung der Flora mit Zunahme unter anderem von *Lactobacillus* und *Bifidobacterium*.

Der primäre Endpunkt, das Ausmaß der Bifidobakterienstämme nach zwölf Wochen zu erhöhen, wurde nicht erreicht. Letztendlich konnte aber das mediane PFS im experimentellen Arm gegenüber den 5,8 Monaten im Vergleichsarm verlängert

werden und war noch nicht erreicht (Abb. 2). Die Initiierung einer Phase-III-Studie wird diskutiert. ■

Autor: MR Dr. Franz Stoiber  
Abteilung für Urologie und Andrologie  
Salzkammergut Klinikum Vöcklabruck  
E-Mail: franz.stoiber@icloud.com

■1506◆

### Literatur:

- Zhang T et al.: Primary analysis of STARTAR: a phase 2 salvage trial of androgen receptor (AR) inhibition with androgen deprivation therapy (ADT) and apalutamide with radiation therapy (RT) followed by docetaxel in men with PSA recurrent prostate cancer (PC) after radical prostatectomy (RP). ASCO 2023; Abstr. #5016
- Nguyen P et al.: FORMULA-509-Studie: sRT/ADT/Abirateron/Apalutamid für 6 Monate. GU-ASCO 2023; Abstr. #303
- Bitting RL et al.: Phase II trial of enzalutamide and androgen deprivation therapy with salvage radiation in men with high-risk prostate-specific antigen recurrent prostate cancer: the STREAM trial. Eur Urol Oncol 2021; 4(6): 948-54
- Bossi A et al.: Prostate irradiation in men with de novo, low-volume, metastatic, castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): results of PEACE-1, a phase 3 randomized trial with a 2x2 design. ASCO 2023; Abstr. #LBA 5000
- Morgans A et al.: Comparative real-world (RW) evidence on darolutamide (Daro), enzalutamide (Enza), and apalutamide (Apa) for patients (Pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) in the United States: DEAR. ASCO 2023; Abstr. #5097
- Fizazi K et al.: TALAPRO-2: phase 3 study of talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) versus placebo (PBO) + ENZA as first-line (1L) treatment for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) harboring homologous recombination repair (HRR) gene alterations. ASCO 2023; Abstr. #5004
- Olmos D et al.: Presence of somatic/germline homologous recombination repair (HRR) mutations and outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) receiving first-line (1L) treatment stratified by BRCA status. ASCO 2023; Abstr. #5003
- Motzer RJ et al.: Adjuvant nivolumab plus ipilimumab vs placebo for patients with localized renal cell carcinoma at high risk of relapse after nephrectomy: subgroup analyses from the phase 3 CheckMate 914 (part A) trial. ASCO 2023; Abstr. #4506
- Rini BI et al.: Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma: 5-year analysis of KEYNOTE-426. ASCO 2023; Abstr. #4501
- Choueiri TK et al.: Efficacy and safety of atezolizumab plus cabozantinib vs cabozantinib alone after progression with prior immune checkpoint inhibitor (ICI) treatment in metastatic renal cell carcinoma (RCC): primary PFS analysis from the phase 3, randomized, open-label CONTACT-03 study. ASCO 2023; Abstr. #LBA 4500
- Lee CH et al.: First-line lenvatinib + pembrolizumab treatment across non-clear cell renal cell carcinomas: results of the phase 2 KEYNOTE-B61 study. ASCO 2023; Abstr. #4518
- McGregor BA et al.: Phase II study of cabozantinib (Cabo) with nivolumab (Nivo) and ipilimumab (Ipi) in advanced renal cell carcinoma with variant histologies (RCCvh). ASCO 2023; Abstr. #4520
- Ebrahimi H et al.: Effect of CBM588 in combination with cabozantinib plus nivolumab for patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a randomized clinical trial. ASCO 2023; Abstr. #LBA104



## Österreichisch-Bayerische Urologietagung

4.–6. Mai 2023, Linz

# Was kann „liquid biopsy“ in der Urologie?

Die minimalinvasiv durchgeführte „liquid biopsy“ liefert molekulare Daten für eine frühe Erkennung, den gesamten Verlauf und die Entwicklung von Resistenzmechanismen von Tumoren. Sie hilft zusätzlich zu Gewebebiopsien, unnötige Behandlungen zu verhindern und erforderliche Therapien rechtzeitig zu beginnen bzw. diese dem Tumorgeschehen anzupassen.

**B**evor wir zur „liquid biopsy“ kommen, möchten wir mit einer interessanten Parallele beginnen: Generell bekannt ist, dass unsere Erde zu ca. 70% mit Wasser bedeckt ist. Weniger bewusst ist uns, dass wir zu 60–70% aus Wasser bestehen. D. h., um etwas über physiologische und pathologische Zustände bzw. Veränderungen zu erfahren, macht es auf alle Fälle Sinn, den größten Teil unseres Körpers, d. h. Körperflüssigkeiten, zu untersuchen. Eine Probenentnahme aus Körperflüssigkeiten ist eine Flüssigbiopsie („liquid biopsy“). Die zu untersuchenden Körperflüssigkeiten können sehr unterschiedlich sein, sie reichen von Blut (einschließlich Blutbestandteilen, wie z. B. Serum, Plasma), Urin, Speichel, Sperma bis hin zu Liquor und können in der Regel minimalinvasiv entnommen werden. Weitere Vorteile einer „liquid biopsy“ gegenüber einer Gewebebiopsie sind

die ökonomische Probengewinnung, umfassende Informationen über das gesamte Tumorgeschehen (einschließlich Metastasierung) und die Möglichkeit eines Therapiemonitorings bzw. der Beurteilung des Therapieansprechens.<sup>1,2</sup> Nachteilig ist, dass keine pathologischen (zytologischen oder histologischen) Befunde für das Tumorgewebe und das Tumormikroenvironment möglich sind und dass festgestellte genetische Veränderungen nicht zwingend tumorspezifischen Ursprungs sein müssen.

### Klinische Nutzbarkeit der „liquid biopsy“

Mit einer „liquid biopsy“ werden vor allem zirkulierende Tumorzellen (CTCs), zellfreie DNA (cfDNA) und die darin enthaltene zellfreie Tumor-DNA (ctDNA), zellfreie RNA (cfRNA), extrazelluläre Vesikel (EVs), Pro-

### KEYPOINTS

- „Liquid biopsy“ aus verschiedenen Körperflüssigkeiten ist minimalinvasiv und kompatibel für Therapiemonitoring.
- miR-371 gilt als Biomarker für Diagnose und Therapiemonitoring beim Hodenkarzinom.
- PSA in EVs ist ein besserer diagnostischer Biomarker für ein PCa als PSA im Serum.
- cfDNA ist ein Marker für das Therapieansprechen beim RCC und PCa.
- ctDNA gilt als geeigneter Marker für eine Chemotherapieindikation beim Kolonkarzinom (UICC-Stadium II).

teine, Zytokine und Metabolite untersucht.<sup>2,3</sup> Hierfür kann ein sehr breites und anspruchsvolles, molekulares Methodenspektrum eingesetzt werden.<sup>3,4</sup> Am Beispiel der ctDNA und darin nachweisbarer Mutationen lässt sich die klinische Nutzbarkeit von „liquid biopsies“ sehr gut demonstrieren.<sup>5</sup> Die Nachweisgrenze für tumorspezi-

fische Mutationen in ctDNA liegt deutlich niedriger als jene von bildgebenden Verfahren. Somit kann ctDNA (Mutationen darin) für eine Tumorfrüherkennung und für das Follow-up bzw. die Einschätzung des Therapieansprechens genutzt werden. Im weiteren Verlauf sind auftretende Rezidive und/oder Metastasen erneut durch Mutationen in ctDNA bereits vor dem Nachweis mit bildgebenden Verfahren detektierbar. Diese Mutationen können im positiven Fall auch für eine gezielte Therapie („targeted therapy“) bzw. für das Monitoring des Therapieansprechens genutzt werden. Eine weitere Tumorprogression und Resistenzmechanismen lassen sich erneut durch bildgebende Verfahren und Mutationen nachweisen und können im Idealfall weiter gezielt behandelt werden.

## Urologische Tumormarker

### Mikro-RNA miR-371a-3p

Der bisher bekannteste urologische Tumormarker, welcher für die Diagnose und das Therapiemonitoring von Keimzelltumoren des Hodens eingesetzt werden kann, ist die kleine, nicht kodierende Mikro-RNA miR-371a-3p.<sup>6,7</sup> Vor- und Nachteile des miR-371a-Nachweises wurden bereits in *ÖGU Aktuell* Ausgabe 1/2023 umfassend besprochen.<sup>8</sup> Hervorzuheben ist die hohe Sensitivität und Spezifität des miR-371a-3p-Nachweises (>90%), welche deutlich über der der bisher eingesetzten Tumormarker liegen. Zusätzlich ist der Test sowohl für den Nachweis von Seminomen als auch Nicht-Seminomen geeignet. Nachteilig ist, dass er nicht für den Nachweis von Teratomen verwendbar ist, bisher kein zertifiziertes Labor in Österreich verfügbar ist und nur ein einziges Labor in Deutschland diesen Test zertifiziert durchführt (nur als individuelle Gesundheitsleistung/IGeL) und die Serumproben hierfür gefroren verschickt werden müssen.

### Prostata-spezifisches Antigen

Ein bereits bekannter Prostatakarzinom (PCa)-Biomarker, das prostata-spezifische Antigen (PSA), könnte einen neuen bzw. wesentlich höheren Stellenwert als bisher bekommen. Wir alle wissen um die relativ hohe Sensitivität (ca. 85%), aber geringe Spezifität des PSA-Nachweises (ca. 23%) im Serum, um ein PCa nachzuweisen.<sup>9</sup> Bereits vor 4 Jahren konnte die Arbeitsgruppe von Stefano Feis zeigen, dass

PSA, wenn es in plasmatischen EVs nachgewiesen wird, PCa-Patienten klar von gesunden Probanden bzw. BPH-Patienten unterscheiden kann, da die beiden letzteren Gruppen signifikant weniger PSA in ihren Plasma-EVs aufweisen.<sup>10</sup>

### Prognosebestimmung durch cfDNA

Ein Beispiel für die Eignung einer „liquid biopsy“ für Prognoseaussagen liefern Ergebnisse zur Menge an Plasma cfDNA beim Nierenzellkarzinom (RCC). Die Arbeitsgruppe von Marzia del Re konnte eine signifikante Assoziation zwischen einem erhöhten cfDNA-Gehalt im Plasma und einem kürzeren progressionsfreien bzw. Gesamtüberleben beschreiben. Nicht unerwartet ist damit auch der Befund, dass höhere cfDNA-Konzentrationen bei Patienten mit progressiver Erkrankung auftraten. Demgegenüber waren niedrigere Konzentrationen an cfDNA bei Patienten mit stabiler Erkrankung oder einem teilweisen Ansprechen auf eine Behandlung insgesamt bzw. speziell bei Immuntherapie oder VEGF-Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI)-Behandlung nachweisbar.<sup>11</sup> Wir konnten ein vergleichbares Ergebnis für den Gehalt an cfDNA bei Patienten mit fortgeschrittenem PCa finden. So waren eine erhöhte cfDNA-Konzentration (über dem Durchschnitt) mit einem kürzeren krankheitsspezifischen und Gesamtüberleben bzw. einer kürzeren Zeit für einen Behandlungswechsel („time to treatment change“) assoziiert.<sup>12</sup>

### Abseits der Urologie: „liquid biopsy“ beim Kolorektalkarzinom

„Last but not least“ möchten wir Sie noch zu einem Blick über den urologischen Horizont hinaus einladen. Beim Kolonkarzinom UICC-Stadium II existiert bisher keine klare Evidenz, ob eine adjuvante Chemotherapie gegeben werden soll oder nicht. Die S3-Leitlinien sind hierzu relativ unkonkret: „Bei Patienten mit einem kurativ resezierten Kolonkarzinom Stadium II kann eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden. Im Stadium II sollte in ausgewählten Risikosituationen (T4) eine adjuvante Chemotherapie erwogen werden.“<sup>13</sup> Eine australisch/US-amerikanische Kooperationsgruppe hat in einer Nicht-Unterlegenheitsstudie („non-inferiority study“) untersucht, ob eine ctDNA-basierte Therapieentscheidung bei UICC-Stadium-II-Kolonkarzinomen gerechtfertigt ist. Die Patientenkohorte wurde ei-

nerseits in ein Drittel (n=145) unterteilt, die eine Indikation zur adjuvanten Chemotherapie nach klinischer Situation hatten und wo diese auch gestellt wurde (Standardmanagement), und andererseits in zwei Drittel (n=249), wo anhand des Gehalts an zellfreier Tumor-DNA (ctDNA; der Anteil an cfDNA, welcher vom Tumor stammt) im Plasma entschieden wurde, ob eine adjuvante Chemotherapie verabreicht wird (bei hohem ctDNA-Gehalt) oder keine Chemotherapie zum Einsatz kommt (bei niedrigem ctDNA-Gehalt). Nach 36 Monaten zeigten sich völlig vergleichbare Raten für ein rezidivfreies Überleben. Dieses lag beim Standardmanagement bei 92,4% und beim ctDNA-basierten Therapieentscheid bei 91,7% in der Kaplan-Meier-Kurve. Somit konnte die Nicht-Unterlegenheit der ctDNA-basierten Therapieentscheidung gegenüber dem Standardmanagement nachgewiesen werden.<sup>14</sup>

## Fazit

Wir möchten unseren Beitrag mit der für alle auf urologischem Gebiet Tätigen gut bekannten Aufforderung, immer regelmäßig und ausreichend zu trinken, schließen und Sie dazu ermuntern, vielleicht in Zukunft bei der Untersuchung von Proben neben einer Gewebeprobe auch an eine „liquid biopsy“ zu denken. ■

Autoren: Prof. Dr. rer. nat. **Helge Taubert**  
Priv.-Doz. Dr. rer. nat. **Sven Wach**  
Kussmaul-Forschungscampus  
d. Medizinischen Fakultät  
Universitätsklinikum Erlangen  
Urologische und Kinderurologische Klinik  
Abteilung Molekulare Urologie, Erlangen  
E-Mail: helge.taubert@uk-erlangen.de

■0615

## Literatur:

- Alba-Bernal A et al.: *EBioMedicine* 2020; 62: 103100
- Hirahata T et al.: *Liquid biopsy: Cancer Inform* 2022; 21: 11769351221076062
- Li M et al.: *Mol Cancer* 2023; 22(1): 37
- Fedyuk V et al.: *Nat Biotechnol* 2023; 41(2): 212-21
- Stejskal P et al.: *Mol Cancer* 2023; 22(1): 15
- Dieckmann KP et al.: *Eur Urol* 2017; 71(2): 213-20
- Dieckmann KP et al.: *J Clin Oncol* 2019; 37(16): 1412-23
- Hassler-Di Fratta MR et al.: *ÖGU Aktuell* 1/2023: 34-7
- Djavan B et al.: *Urology* 2002; 60(4 Suppl 1): 4-9
- Logozzi M et al.: *Cancers (Basel)* 2019; 11(10): 1449
- Del Re M et al.: *J Transl Med* 2022; 20(1): 371
- Lieb V et al.: *Cells* 2021; 10(11): 3223
- Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Kurzversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/0070L. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom>; zuletzt aufgerufen am 2. 5. 2023
- Tie J et al.: *N Engl J Med* 2022; 386(24): 2261-72



## Lebensstil urologischer Patienten

# Gesunde Lebensführung: Mann & Ernährung

„Hearst, mei' Bier is' net deppert!“, befindet Karl Merkatz in der Rolle des Mundl. Dabei grenzt er genauso wenig wahrscheinlich Wiener Schnitzel, Extrawurstsemmeln und die abendliche Essigwurst aus. Doch ist dieses Klischeebild für ungesunde Ernährung der Wissenschaft letzter Schluss? Ernährung ist ein entscheidender Bestandteil, um gesund zu bleiben, auch für Männer.

**U**mfangreiche Daten aus der im Lancet publizierten Studie „Global Burden of Disease“ legten bereits 2019 nahe, dass die Ernährung wesentlichen Einfluss auf das Erkrankungsrisiko und die Sterblichkeit hat. Weltweit sind schätzungsweise pro Jahr insgesamt 11 Mio. Todesfälle und 255 Mio. DALYs („disability-adjusted life years“) mit einer schlechten Ernährung assoziiert.

## Unterschied zwischen Mann und Frau: „Mann“ ist anders

Geschlechtsspezifische Unterschiede zwischen Mann und Frau zeigen sich bei der Beschaffung und Zubereitung von Essen, dem Essverhalten, der Nahrungswahl und der verfolgten Ernährungsstrategie, was sowohl durch evolutionäre als auch intraindividuelle und extraindividuelle Faktoren bedingt ist. Im Vergleich zu Frauen präferieren Männer fetthaltige Mahlzeiten mit starkem Geschmack, wählen unkompliziert und genussorientiert ihre Speisen, nehmen häufiger Nahrungsergänzungsmittel zu sich (insbesondere Proteinsupplemente) und besuchen häufiger Fast-Food-Restaurants. Sie kontrollieren ihr Körpergewicht häufiger durch Sport als durch Ernährung, halten Diäten eher aus gesundheitlichen Gründen als aufgrund von ästhetischen Aspekten, sind mit dem eigenen Körpergewicht häufiger zufrieden als Frauen und konsumieren mehr rotes Fleisch, Wurst, Eier, Alkohol und Lebensmittel mit hohem Saccharosegehalt.

## Körpergewicht

Bereits 2015 alarmierte die Deutsche Diabetesgesellschaft über die traurige globale Bilanz: Weltweit schlägt die Überer-

nährung die Unterernährung. Nicht anders in Österreich. Hierzulande sind gemäß Statistik Austria 3,7 Millionen Menschen älter als 15 Jahre übergewichtig – Männer häufiger als Frauen – und rund 17% der Österreicher und Österreicherinnen sind bereits als adipös zu klassifizieren. Typischerweise ist das Körperfett bei Männern eher viszeral verteilt, was mit einem höheren Risiko für Begleiterkrankungen einhergeht.

Bewegung und Ernährung geben sich beim Gewichtsmanagement die Hand. Eine gesunde Ernährung sorgt für eine isokalorische Energieaufnahme und die Versorgung mit allen Nährstoffen, während Bewegung zahlreiche Vorgänge und Funktionen im Körper positiv beeinflusst. Die österreichischen Bewegungsempfehlungen raten, an zwei oder mehr Tagen pro Woche muskelkräftigende Übungen durchzuführen, bei denen alle großen Muskelgruppen berücksichtigt werden. Zusätzlich sollte mindestens 2½ bis 5 Stunden pro Woche ausdauerorientierte Bewegung mit mittlerer Intensität praktiziert werden. Erschreckend ist, dass nur 26% der Männer diese Empfehlung umsetzen.

Die Studie „Global Burden of Disease“ lässt wissen, dass Ernährungsrisiken mit dem größten Gesundheitsrisiko in einer hohen Natriumaufnahme, einem geringen Verzehr von Vollkornprodukten, geringem Obstkonsum, in einer ungenügenden Aufnahme von Nüssen, Samen und zu wenig Gemüse bzw. kaum Hülsenfrüchten und in zu wenig Omega-3-Fettsäuren liegen (Abb. 1). Passend dazu deckt der österreichische Ernährungsbericht der Universität Wien (Abb. 2) die Probleme in der Männerwelt hierzulande genauer auf: Mankos gibt es bei Fettsäuremustern, Bal-

## KEYPOINTS

- *Mann und Frau ernähren sich verschieden: Nahrungswahl, -beschaffung, -zubereitung sowie Essverhalten bzw. -strategien unterscheiden sich.*
- *Schwächen in der männlichen Ernährung zeichnen sich in Ballaststoffzufuhr, Gemüse- und Obstverzehr und in Fettsäuremustern ab.*
- *Rotes (verarbeitetes) Fleisch, Alkohol, Übergewicht, Bewegungsarmut und Tabakkonsum steigern das Krebsrisiko.*
- *19% der Männer in Österreich weisen ein problematisches Trinkverhalten auf.*
- *Gesunde Ernährung korreliert mit einer besseren Spermienqualität.*

laststoffzufuhr, Obst- und Gemüseverzehr. Überfluss zeigt sich bei Energieaufnahme, tierischen Produkten, Alkohol, Softdrinks und Süßigkeiten. Hülsenfrüchte verzehren beide Geschlechter gleichermaßen unzureichend.

## Mut zu Pflanzen

Ob Männer mehr Pflanzen essen sollten, fragte sich eine Gruppe an Forschern rund um Feiertag N. Anfang dieses Jahres. Anhand eines systematischen Reviews wurde der Zusammenhang von pflanzenbasierter (veganer) und pflanzenorientierter (vegetarischer, mediterraner) Ernährung und dem Risiko für Prostatakarzinom, erektile Dysfunktion und benigne Prostatahyperplasie untersucht. Dabei deutet die Literatur darauf hin, dass eine pflanzliche Ernährung eine schützende Wirkung auf den Gesundheitszustand der untersuchten Männer hat. 11 von 12 der eingeschlossenen Studien deuten hinsicht-



Abb. 1: Gesundheitsrisiko durch ausgewogene Ernährungsgewohnheiten und Lifestyle senken

lich der Entstehung eines Prostatakarzinoms, 5 von 8 Studien hinsichtlich erektiler Dysfunktion und 5 von 6 Studien hinsichtlich der Entstehung einer benignen Prostatahyperplasie auf eine protektive Wirkung von pflanzlichen Diäten hin.

Wengleich die derzeit verfügbaren Daten aus Kohorten- und Beobachtungsstudien stammen und Limitierungen aufweisen, ermutigen diese, vor allem im Hinblick auf die Vorteile einer pflanzenreichen Ernährung auf die Prävention zahlreicher Erkrankungen, zur Pflanze zu greifen.

### Assoziationen Krebs und Ernährung

Der „World Cancer Research Fund“ zeigt, dass Männer durch einen gesunden Lebensstil auch zur Prävention von Prostata-, Lungen-, Kolon- und Blasenkrebs beitragen können. So erhöhen beispielsweise rotes Fleisch, verarbeitetes rotes Fleisch, Alkohol, Übergewicht, Bewegungsarmut und Tabakkonsum das Erkrankungsrisiko, während Vollkornprodukte, Ballaststoffe, Obst und Gemüse und körperliche Aktivität protektiv wirken.

### Alkohol

„Ein Achterl in Ehren, und dann noch ein zweites und drittes“: keine andere psychoaktive Substanz wird mehr banalisiert als Alkohol im Konsummekka Österreich, was die weltweite Top-10-Reihung der Konsummengen unterstreicht. Rund 370 000 Österreicherinnen und Österreicher gelten als alkoholkrank. Zudem konsumiert weitere 1 Million Menschen Alkohol in einem gesundheitsgefährdenden Ausmaß. In Summe haben 15 Prozent der Wohnbevölkerung ein problematisches Trinkverhalten – Männer mit 19% im Vergleich zu Frauen mit 11% häufiger.

Die Harmlosigkeitsgrenze wird bei Männern mit weniger als 24g Alkohol pro Tag angegeben, was 0,6l Bier oder 0,3l Wein entspricht. Eine eben erst erschienene Metaanalyse aus Italien, welche die Auswirkung von Alkohol auf Hypertension untersucht, widerlegt den angeblich die Blutgefäße entspannenden Effekt von Alkohol und erkennt einen direkten linearen Zusammenhang. Selbst geringe konsumierte Mengen fördern Hypertonie, was zusammenfas-

send bedeutet: Es gibt keinen gesunden Alkoholkonsum. Eine nebenwirkungsfreie Zufuhr von Resveratrol kann beispielsweise über heimische Lebensmittel wie Johannisbeeren, Heidelbeeren, rote Weintrauben, Himbeeren und Zwetschgen erfolgen.

### Männliche Ernährung und Fruchtbarkeit

Ist eine wahrscheinlich längere Lebenserwartung bei besserer Gesundheit noch nicht genug Motivation für eine ausgewogene Ernährung, dann inspiriert womöglich eine bessere Fruchtbarkeit zur Lebensstiländerung. Eine gesunde Ernährung korreliert mit besserer Spermienqualität und einem geringeren Risiko für Anomalien bei Parametern wie Spermienzahl, -konzentration und -beweglichkeit. Die Spermienqualität wird durch ein gesundes Ernährungsmuster, das wenig gesättigte Fettsäuren, ausreichend mehrfach ungesättigte Fettsäuren, antioxidative Vitamine, Zink, Selen und Carnitin liefert, positiv beeinflusst. Supplemente in Form von Nahrungsergänzungsmitteln sind hierfür nicht notwendig. Ein Über-

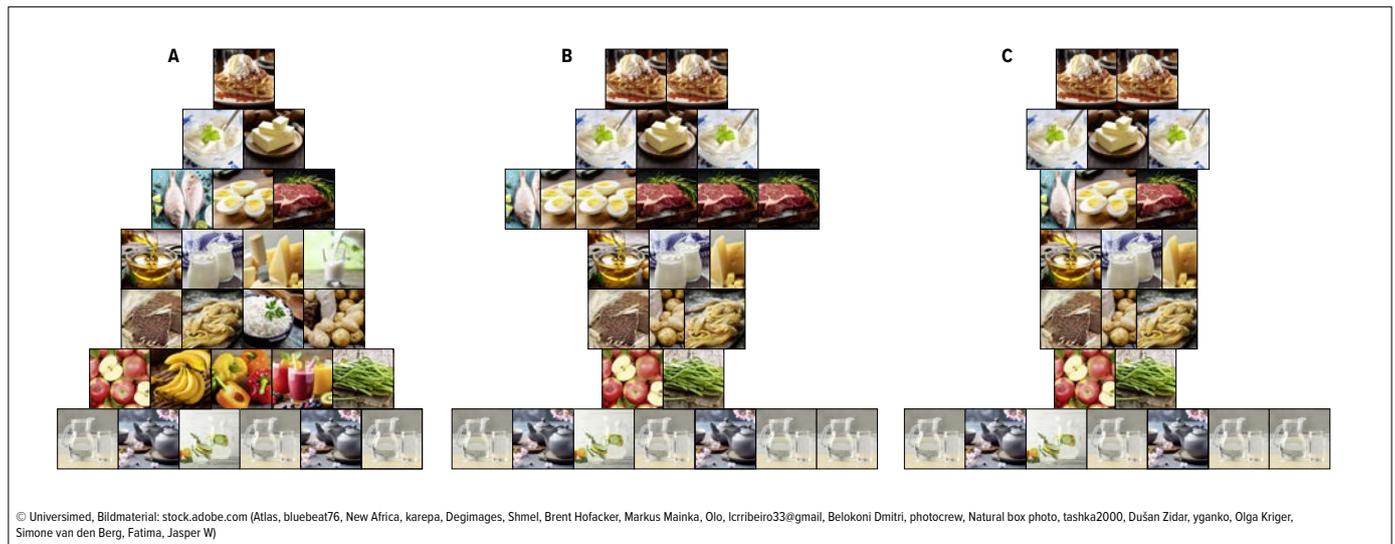


Abb. 2: Tatsächlicher Verzehr von Lebensmitteln gemäß der österreichischen Ernährungspyramide (A: Soll, B: Männer, C: Frauen)

schuss an einfachen Kohlenhydraten, wie Saccharose, wirkt sich hingegen negativ auf die Spermienfunktion aus. Aufmerksamkeit gezollt werden sollte ebenso der Tatsache, dass täglicher Alkoholkonsum eine Verschlechterung der Samenqualität, insbesondere in Bezug auf das Samenvolumen und die Spermienmorphologie, bedingt.

### Superfoods – gibt es so etwas?

Ausgewogene Ernährung bedeutet, mehr als 40 verschiedene Nährstoffe regelmäßig zuzuführen. Kein einzelnes Lebensmittel enthält alle von ihnen – eine Vielzahl von Nahrungsmitteln wird benötigt, um den Körper mit dem nötigen Nährstoffspektrum zu versorgen. Verleiten vorhandene Daten zum Lobesgesang einzelner Lebensmittel – wie die Senkung des Prostatakarzinomrisikos durch das in Tomaten enthaltene Lycopin durch einen erhöhten Paradeiserkonsum oder die wahrscheinliche Fähigkeit des in Petersilie enthaltenen Apigenins, das Fortschreiten von Prostatakrebs wirksam zu unterdrücken –, so zeigt sich in der Zusammenschau, dass es auf die Abwechslung in der Ernährung ankommt.

### Fazit

Sicher ist: Ernährung ist effekt- und wirkungsvoll. Der bekannte Spruch „der Blick über den Tellerrand“ rät nicht umsonst zu abwechslungsreicher Ernährung mit großem Effekt: mehr Pflanzliches, weniger Tierisches, bessere Fette, aber nicht zu viel davon, Essenspausen schaffen und

je weniger (hoch-)verarbeitet, desto besser. Ob Hülsenfrüchte, Kohl- und Kraut, Brokkoli, Zwiebeln, Beeren, Kürbiskerne, Kräuter, Kurkuma und vieles mehr, integriert in eine bunte Vielfalt im Bereich der individuellen Präferenzen wirken sie als Gesamtpaket als Gesundheitsboost durch ausgewogene Ernährung, jedoch keines von ihnen für sich alleine. Und nein: Wiener Schnitzel, Extrawurstsemmel und die abendliche Essigwurst sind nicht „deppert“, aber: *Sola dosis facit venenum*. In diesem Sinne: „Bon appétit!“

Autorin:

Michaela Perndl, BSc

Leitende Diätologin am Med Campus III

Kepler Universitätsklinikum, Linz

E-Mail: michaela.perndl@kepleruniklinikum.at

■06132001

### Literatur:

• GBD 2017 Diet Collaborators: Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2019; 393(10184): 1958-72 • Di Federico S et al.: Alcohol intake and blood pressure levels: A dose-response meta-analysis of nonexperimental cohort studies. *Hypertension* 2023; doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.21224 • Grzymistawska M et al.: Do nutritional behaviors depend on biological sex and cultural gender? *Adv Clin Exp Med* 2020; 29(1): 165-72 • Rust P et al.: Österreichischer Ernährungsbericht 2017. 1. Auflage. <https://broschuerenservice.sozialministerium.at/Home/Download?publicationId=528>; zuletzt aufgerufen am 9. 8. 2023 • Fischer B et al.: Anthropometrische Messungen in der NAKO Gesundheitsstudie – mehr als nur Größe und Gewicht. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2020; 63(3): 290-300 • Bachmayer S et al.: *Handbuch Alkohol Österreich*, Band 1: Statistiken und Berechnungsgrundlagen Datenjahr 2021, Gesundheit Österreich GmbH. <https://>

[www.gesundheitsziele-oessterreich.at/oesterreichische-bewegungsempfehlungen](https://www.gesundheitsziele-oessterreich.at/oesterreichische-bewegungsempfehlungen); zuletzt aufgerufen am 9. 8. 2023 • Ferramosca A, Zara V: Diet and male fertility: The impact of nutrients and antioxidants on sperm energetic metabolism. *Int J Mol Sci* 2022; 23(5): 2542 • Skoracka K et al.: Diet and nutritional factors in male (in)fertility-underestimated factors. *J Clin Med* 2020; 9(5): 1400 • Finelli R et al.: Impact of alcohol consumption on male fertility potential: A narrative review. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 19(1): 328 • Feiertag N et al.: Should men eat more plants? A systematic review of the literature on the effect of plant-forward diets on men's health. *Urology* 2023; 176: 7-15 • World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research: Diet, nutrition, physical activity and prostate cancer. <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/prostate-cancer-report.pdf>; zuletzt aufgerufen am 9. 8. 2023 • Rowles JL et al.: Processed and raw tomato consumption and risk of prostate cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018; 21(3): 319-36 • Rowles JL et al.: Increased dietary and circulating lycopene are associated with reduced prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017; 20(4): 361-77 • Batool M et al.: Nutritional value, phytochemical potential, and therapeutic benefits of pumpkin (*Cucurbita* sp.). *Plants* 2022; 11(11): 1394 • Vahlensieck W et al.: Effects of pumpkin seed in men with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia in the one-year, randomized, placebo-controlled GRANU study. *Urol Int* 2015; 94(3): 286-95 • Theil G et al.: Extract from *Cucurbita pepo* improves BPH symptoms without affecting sexual function: A 24-month noninterventional study. *World J Urol* 2022; 40(7): 1769-75 • Thomas DT et al.: Position of the academy of nutrition and dietetics, dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: Nutrition and athletic performance. *J Acad Nutr Diet* 2016; 116(3): 501-28



## Pathophysiologie, Prävention und Therapie von Steinerkrankungen

# Mikrobiom und Nephrolithiasis

In den letzten 20 Jahren sind die Inzidenz und Prävalenz von Steinerkrankungen bei Erwachsenen und Kindern weltweit enorm angestiegen. Studien haben gezeigt, dass sowohl die urogenitale wie auch die intestinale Besiedelung mit Bakterien eine essenzielle Rolle für die Steinentstehung spielt. Daraus ergeben sich neue Möglichkeiten für Prävention und Therapie.

### Das Mikrobiom der Blase

Die Sequenzanalyse der 16S-rRNA hat in den letzten 15 Jahren völlig neue Einblicke in die bakterielle Besiedelung unseres Körpers ermöglicht. Der genetische Code der Ribosomen (16S-rRNA) ist evolutionär hoch konserviert, wobei sich der von Bakterien signifikant von dem des Menschen unterscheidet, das erlaubt eine Identifizierung von Bakterien auf Speziesebene. Mithilfe der 16S-rRNA-Sequenzierung wurde bewiesen, dass auch die Blase bakteriell besiedelt ist und das urologische Mikrobiom bei gesunden Erwachsenen aus über 200 Gattungen besteht.<sup>1,2</sup> Während es bei Erwachsenen Unterschiede betreffend Geschlecht, Alter und Demografie gibt, weisen Kinder unter 4 Jahren ein sehr uniformes urogenitales Mikrobiom auf, das vor allem durch *Prevotella*, *Peptoniphilus*, *Escherichia*, *Veillonella* und *Fingoldia* charakterisiert ist.<sup>3,4</sup> Erst mit der routinierten Benützung der Toilette bzw. später in der Pubertät entwickelt sich eine geschlechtsspezifische Differenzierung des Mikrobioms, die sich wie folgt charakterisiert:

- Frauen: *Actinomyces*, *Lactobacillaceae* (*Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*)<sup>2,5</sup>
- Männer: *Veillonella*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*<sup>6</sup>

Bakterien sind essenziell für die Homöostase der Blase. Störungen im physiologischen Mikrobiom (Dysbiose) konnten in zahlreichen Studien mit Harnwegsinfekten, Dranginkontinenz, überaktiver Blase, Zystitis und sogar Blasentumoren in Zusammenhang gebracht werden.<sup>2,5,6</sup>

### Dysbiose und Nephrolithiasis

Bakterien besiedeln nicht nur die Blase, sondern auch das Nierenbecken und nehmen damit auch Einfluss auf die Entstehung von Nierensteinen. Generell sind *E. coli* und andere *Enterobacteriaceae* die häufigsten Pathogene bei Harnwegsinfekten als auch bei Nierensteinen von Kindern und Erwachsenen. Diese Bakterien fördern durch ihre Stoffwechselprodukte eine vermehrte Kristallbildung, genauer eine vermehrte Entstehung von CaOx-Aggregaten.<sup>7</sup> Aber nicht nur klassische Infektsteine (Struvit) sind besiedelt, vielmehr weisen alle Steintypen ein mehr oder weniger ausgeprägtes Mikrobiom auf.<sup>8-10</sup> Allerdings konnte bis jetzt kein spezifisches Bakterium als alleiniger Steinverursacher identifiziert werden. Auch eine charakteristische Besiedelung der unterschiedlichen Steintypen konnte noch nicht gezeigt werden.<sup>9,10</sup> Vielmehr scheint es, als würde eine systemische Dysbiose die Steinentstehung begünstigen (Tab. 1).

Global wird ein massiver Anstieg der Prävalenz für Nephrolithiasis bei Erwachsenen beobachtet. Außerdem weisen Kinder um bis zu 70% mehr Steinerkrankun-

### KEYPOINTS

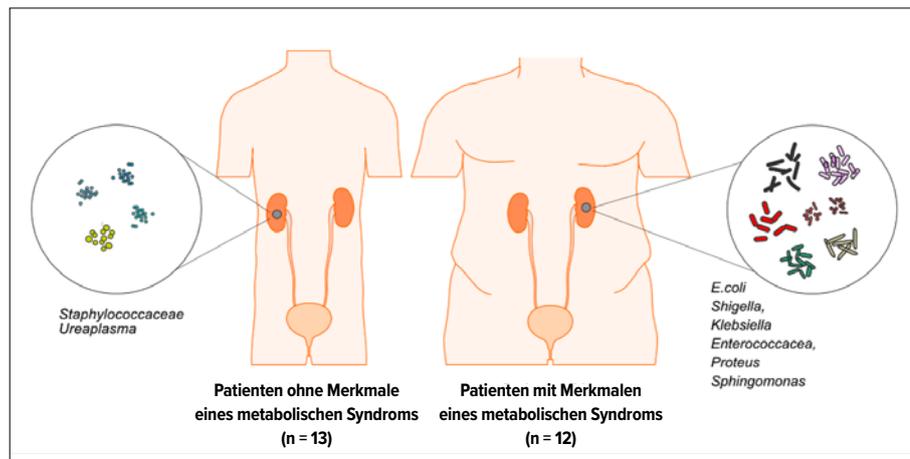
- Störungen im Darmmikrobiom tragen maßgeblich zur Entstehung von Nierensteinen bei.
- Steinpatienten haben eine charakteristische Dysbiose in Urin und Stuhl.
- Alle Nierensteintypen können bakteriell besiedelt sein.
- Die Identifizierung der Rolle des Mikrobioms für die Nephrolithiasis eröffnet neue Präventions- und Behandlungsansätze.

gen auf als vor 30 Jahren. Weiters sind Inzidenz und Rekurrenz bei Kindern und Jugendlichen disproportional hoch.<sup>11-14</sup> Ursachen dafür könnten unsere aktuellen Ernährungsgewohnheiten und die übermäßige und ungerichtete Verwendung von Antibiotika sein:

Hochprozessierte, ballaststoffarme Nahrung ist meist reich an raffiniertem Zucker und verändert das Darmmikrobiom und dadurch auch das Darmmetabolom. Diese bakteriellen Stoffwechselprodukte haben eine schützende Wirkung auf die Darmschleimhaut und sind somit für die Integrität des Darms mitverantwortlich. Dadurch wird die Ansiedelung von Pathogenen begünstigt, die durch die Veränderung der Schleimhaut in den Körper eintreten können, was zu Infektionen führen kann und die Gabe von Antibiotika nötig macht. Die Störungen des Darmmikrobioms verändern

	Urin	Steine	Stuhl
<b>Nephrolithiasis</b>	<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Proteus</i> , <i>Actinomycetaceae</i>	<i>Staphylococcus</i> , <i>E. coli</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Gardnerella</i>	<i>Bacteroidaceae</i>
<b>Gesunde Patienten</b>	<i>Lactobacillus</i> , <i>Veillonella</i>		<i>Lachnospiraceae</i> , <i>Prevotellaceae</i>

Tab. 1: Personen mit Nephrolithiasis weisen charakteristische Dysbiosen von Urin, Stuhl & Steinen auf



**Abb. 1:** Steinpatienten mit Merkmalen des metabolischen Syndroms haben ein charakteristisches Mikrobiom

die Reaktivität des Immunsystems und begünstige weitere Infekte wie z.B. die des Harntrakts und der Atemwege, was wiederum eine Antibiose notwendig macht. Problematisch dabei ist der häufige Einsatz von Breitband-Antibiotika, die nicht nur Pathogene abtöten, sondern auch Kommensalen zerstören. Weiters führt eine schlechte Zuverlässigkeit bei der Antibiotikaeinnahme zu Resistenzen, was wiederum die Behandlung erschwert und zu einer Beeinträchtigung der Kommensalen führt, die in den unterschiedlichen Körpernischen mit Pathogenen um Ressourcen konkurrieren. So entsteht ein Ungleichgewicht der bakteriellen Besiedelung, das sich oft systemisch auswirkt und mit weiteren Infekten einhergeht und meist nur schwer zu restaurieren ist. Darüber hinaus kann eine Dysbiose im Darm die Verdauung und Absorption von Nährstoffen beeinträchtigen und zu erhöhten Konzentrationen von Oxalat und Kalzium im Urin führen, was wiederum das Risiko für eine Nierensteinbildung erhöht.<sup>15-17</sup>

### Kinder mit Nierensteinen haben ein gestörtes Darmmikrobiom

Beweis für den Einfluss der Darm-Nieren-Achse auf die Steinentstehung bietet eine rezente Studie mit 44 Kindern, die mit „Early-onset“-Kalzium-Oxalat-Steinen diagnostiziert wurden (Alter: Ø 15 Jahre, 59% Rezidiv, 52% Mädchen), und 44 angepassten Kontrollen. Es wurde gezeigt, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen Steinbildung und Darmmikrobiom gibt: Steinbildner hatten ein signifikant verarmtes Mikrobiom im Darm und weniger

Bakterien, die kurzkettiges Butyrat produzieren (z.B. *Roseburia*). Butyrat ist wichtig für die Aufrechterhaltung der Mukosabariere und den Abtransport von Oxalat. Zusätzlich enthält das Mikrobiom weniger Bakterien, die Oxalat degradieren (z.B. *Bifidobacterium animalis*, diverse *Lactobacillus*) und einen Überhang an *Clostridia* und *Bacteroidetes* (*Bacteroides vulgatus*), die Entzündungen verursachen können. Weiters bestand eine Korrelation zwischen geringster bakterieller Diversität und dem Zeitpunkt der Steindiagnose. Außerdem lag eine Störung des Metaboloms vor, die durch mehr Aminosäuremetaboliten und weniger Lipide charakterisiert war.

Die große Gemeinsamkeit bei Kindern mit Nephrolithiasis war die vermehrte Einnahme von Antibiotika. Sie war sowohl in den letzten 3–12 Monaten (p-Wert: 0,001) als auch in den ersten drei Lebensjahren (p-Wert: 0,03) im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht.<sup>16</sup>

### Antibiotika fördern die Nierensteinbildung

Um den Einfluss unterschiedlicher Antibiotika auf die Nierensteinentstehung näher zu untersuchen, hat eine englische Forschungsgruppe die Daten von 25 981 Steinpatienten und 259 797 angepassten Kontrollen (Alter: Ø 51 Jahre, 35% Frauen) untersucht. Die Einnahme erfolgte 3–12 Monate vor der Steindiagnose, wobei 5 von 12 Antibiotika signifikant mit Steinbildung assoziiert waren:

- Sulfonamide, Odds-Ratio (OR) = 2,33
- Cephalosporine, OR = 1,88

- Fluorchinolone, OR = 1,67
- Nitrofurantoin/Methenamin, OR = 1,70
- Breitspektrum-Penicilline, OR = 1,27<sup>15</sup>

### Charakteristisches Steinmikrobiom bei metabolisch entgleisten Patienten

In einer unserer eigenen Studien konnten wir bestätigen, dass Patienten mit Nephrolithiasis eine Dysbiose im Harn aufweisen und mit signifikant weniger *Lactobacillaceae*, *Prevotella*, *Corynebacteriaceae* und *Bifidobacteriaceae* als Probanden ohne Nierensteine besiedelt sind.

Patienten, bei denen Bakterien auch im Steinmaterial nachweisbar waren, litten häufiger an postoperativen Komplikationen wie Fieber (16,6%), Blutungen (16,6%) und Schmerzen (12,5%), wodurch der stationäre Aufenthalt signifikant verlängert wurde (p-Wert: 0,0214).

Weiters wiesen Steinpatienten mit Merkmalen des metabolischen Syndroms (BMI > 30, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2, Dyslipidämie) ein anderes Mikrobiom als metabolisch intakte Patienten auf (Abb. 1). Steine von metabolisch entgleisten Patienten waren durch klassische Fäkalkeime wie *E. coli*, *Shigella*, *Klebsiella* und diverse *Enterococcaceae* charakterisiert, während die Steine metabolisch normaler Patienten vorwiegend mit unterschiedlichen *Staphylococcaceae* und *Ureaplasma* besiedelt waren.<sup>10</sup>

### Fazit und Perspektiven

Das Mikrobiom spielt eine bedeutende Rolle in der Entwicklung von Nierensteinen bei Kindern und Erwachsenen. Eine Störung der mikrobiellen Vielfalt im Darm kann zu einer erhöhten Konzentration von Substanzen führen, die zu Nierensteinbildung beitragen. Die Förderung einer ballaststoffreichen Ernährung, Verzicht auf prozessierte Lebensmittel, genug Flüssigkeitszufuhr sowie der Einsatz von Probiotika könnten vielversprechende Ansätze zur Stärkung des Darmmikrobioms und zur Prävention und Behandlung von Nierensteinen sein. Weiters könnte der gezieltere Einsatz von Antibiotika eine Dysbiose und somit die Steinbildung vermeiden. Obwohl internationale Studien einen hochinteressanten Einblick in das urogenitale Mikrobiom und die komplexe Rolle des

Darms für die bakterielle systemische Homöostase gebracht haben, sind weitere standardisierte Forschungsprojekte und klinische Studien notwendig, um Kommensalen/Probiotika zu identifizieren, den systemischen Einfluss von Bakterien für die Steinbildung und für die Relevanz von Bakterien außerhalb von pathologischer Symptomatik besser zu verstehen, die gezielte Beeinflussung des Mikrobioms durch Probiotika oder Präbiotika zu erforschen und neue Möglichkeiten für Präventions- und Behandlungsansätze zu etablieren. ■

Autorin:

**Ursula Lemberger**, MSc PhD

Research Laboratory

Universitätsklinik für Urologie

Medizinische Universität Wien

E-Mail: [ursula.lemberger@meduniwien.ac.at](mailto:ursula.lemberger@meduniwien.ac.at)

■0602

#### Literatur:

**1** Thomas-White K et al.: The bladder is not sterile: History and current discoveries on the urinary microbiome. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 2016; 11(1): 18-24 **2** Whiteside SA et al.: The microbiome of the urinary tract - A role beyond infection. *Nat Rev Urol* 2015; 12(2): 81-90 **3** Kinneman L et al.: Assessment of the urinary microbiome in children younger than 48 months. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39(7): 565-70 **4** Fredsgaard L et al.: Description of the voided urinary microbiota in asymptomatic prepubertal children - A pilot study. *J Pediatr Urol* 2021; 17(4): e541-5 e548 **5** Thomas-White KJ et al.: Evaluation of the urinary microbiota of women with uncomplicated stress urinary incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216(1): e51-5 **6** Bucevic Popovic V et al.: The urinary microbiome associated with bladder cancer. *Sci Rep* 2018; 8(1): 12157 **7** Cetin N et al.: Risk factors for development of urinary tract infection in children with nephrolithiasis. *J Paediatr Child Health* 2020; 56(1): 76-80 **8** Barr-Bear E et al.: The interaction between enterobacteriaceae and calcium oxalate deposits. *PLoS One* 2015; 10(10): e0139575 **9** Kachroo N et al.: Standardization of microbiome studies for urolithiasis: An international consensus agreement. *Nat Rev Urol* 2021; 18(5): 303-11 **10** Lemberger U et al.: The microbiome of kidney stones and urine of patients with nephrolithiasis. *Urolithiasis* 2023; 51(1): 27 **11** Chewcharat A, Curhan G:

Trends in the prevalence of kidney stones in the United States from 2007 to 2016. *Urolithiasis* 2021; 49(1): 27-39 **12** Hill CJ et al.: Evolution of gut microbiota composition from birth to 24 weeks in the INFANTMET Cohort. *Microbiome* 2017; 5(1): 4 **13** Scales CD et al.: Changing gender prevalence of stone disease. *J Urol* 2007; 177(3): 979-82 **14** Shoag J et al.: The new epidemiology of nephrolithiasis. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015; 22(4): 273-8 **15** Tasian GE et al.: Oral antibiotic exposure and kidney stone disease. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(6): 1731-40 **16** Denburg MR et al.: Perturbations of the gut microbiome and metabolome in children with calcium oxalate kidney stone disease. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31(6): 1358-69 **17** Tain YL, Hsu CN: Role of the gut microbiota in children with kidney disease. *Children (Basel)* 2023; 10(2): 269

 Lit-Control  
devicare



## Einfache Anwendung – umfassende Wirkung

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

Neu in Österreich –  
in Ihrer Apotheke

[www.lit-control.at](http://www.lit-control.at)  
[www.nierensteine.at](http://www.nierensteine.at)

Für jeden Nierenstein die richtige Lösung

 GERMANIA  
PHARMAZEUTIKA



# Pluvicto® zur Behandlung von vortherapierten mCRPC-Patienten zugelassen

Zur Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) wurde mit (<sup>177</sup>Lu)Lutetium-Vipivotid-Teraxetan (Pluvicto), auch als (<sup>177</sup>Lu)-PSMA-617 bekannt, die erste Radioligandentherapie zugelassen, mit der bei vortherapierten Patienten eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) erzielt werden konnte.

Die Inzidenz des Prostatakarzinoms (PCa) hat die des Mammakarzinoms (BC) überholt, wie die Zahl der Neudiagnosen 2022 in Österreich zeigt.<sup>1</sup> „Daher ist auch von einer Zunahme an mCRPC-Fällen auszugehen“, so Dr. Wolfgang Loidl, Wiener Privatklinik, Wien, im Rahmen eines Satellitensymposiums der Firma Novartis bei der Österreichisch-Bayerischen Urologentagung in Linz. Er erklärte, dass trotz der Verfügbarkeit vieler innovativer Substanzen nur eine marginale Reduktion der Mortalität zu verzeichnen ist, die Reise von mCRPC-Patienten jedoch unterschiedlich lang sein kann und daher mehr Patienten immer länger therapiert werden müssen. Mit Docetaxel, das sich 2004 als Therapie vs. dem damaligen SOC (Standard of Care) Mitoxantron etabliert hat, konnte nur ein moderater OS-Vorteil von gut 2 Monaten erzielt werden.<sup>2,3</sup> In weiterer Folge wurden Studien zum Einsatz der neuen hormonellen Therapien (NHT) Abirateron und Enzalutamid vor und nach Docetaxel-Gabe durchgeführt, wobei die EMA-Zulas-

sungen für diese NHT 2011 bzw. 2013 erteilt wurde.<sup>2,4-7</sup> 2011 wurde das Armamentarium mit der Chemotherapie (CTx) Cabazitaxel auf Basis der Studie TROPIC<sup>8</sup> in der Zweitlinie erweitert.<sup>2</sup> 2013 zeigte Radium-223 als erste Radioisotopentherapie in der Zulassungsstudie einen OS-Benefit vs. Placebo.<sup>2,8</sup> 2020 wurde der PARP-Inhibitor Olaparib für Patienten mit pathogenen Mutationen im BRCA-1- oder -2-Gen zugelassen.<sup>2,9</sup> „Auch Kombinationstherapien wurden untersucht, die alle einen OS-Vorteil vs. den damaligen SOC bzw. Placebo gezeigt haben. In Real-World-Daten sieht man bis auf wenige Ausnahmen anders als in den Zulassungsstudien keinen echten Benefit und für Olaparib, dass nur <10% der mCRPC-Patienten infrage kommen“, so Loidl.

## Pluvicto (<sup>177</sup>Lu)Lutetium-Vipivotid-Teraxetan

2022 wurde die Therapielandschaft des mCRPC um Pluvicto erweitert, das für pro-

gređiente mCRPC-Patienten zugelassen ist, die zuvor mittels Androgenrezeptorinhibitor und taxanbasierter CTx behandelt worden waren.<sup>2,11</sup> Die Rationale hinter der Therapie ist, dass das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) bei den meisten Patienten von mCRPC-Zellen überexprimiert wird.

Pluvicto ist eine Radioligandentherapie, bei der  $\beta$ -Strahlung unter weitgehender Ausparung des gesunden Gewebes zielgerichtet an die PSMA-positiven Zellen und das umgebende Tumormikromilieu abgegeben wird. Die Patientenselektion erfolgt via PSMA-Positronenemissionstomografie (PSMA-PET/CT). In der offenen, randomisierten Zulassungsstudie VISION wurden 831 mCRPC-Patienten mit  $\geq 2$  Vortherapien in einer 2:1-Ratio zu (<sup>177</sup>Lu)Lutetium-Vipivotid-Teraxetan (7,4 GBq alle 6 Wochen für 4–6 Zyklen) + Best Standard of Care (BSoC) bzw. BSoC alleine randomisiert. Als koprimärer Endpunkt war das OS und das radiografisch progressionsfreie Überleben (rPFS) definiert.

Assoc. Prof. Dr. Alexander Haug, Abteilung für Nuklearmedizin, Medizinische Universität Wien (MUW), der die Studiendaten präsentierte, bezeichnete die Ergebnisse als überzeugend: Das OS war im Pluvicto- vs. BSoC-Arm um 4 Monate länger (15,3 vs. 11,3 Monate; HR: 0,62;  $p < 0,001$ ) und das rPFS war im Prüf- vs. Kontrollarm signifikant länger (8,7 vs. 3,4 Monate;  $p < 0,001$ ). Pluvicto in Kombination mit BSoC führte zu einer Reduktion des Progressionsrisikos um 60% (HR: 0,40; Abb. 1 u. 2). Die Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis (SSE) konnte mit 11,5 vs. 6,8 Monate durch Pluvicto fast verdoppelt werden (HR: 0,50;  $p < 0,001$ ).<sup>12</sup> „Aus eigener Erfahrung: Das ist für Patienten bedeutend und wirkt sich positiv auf die Lebensqualität aus. Die signifikante Verlängerung der Zeitspanne bis zum

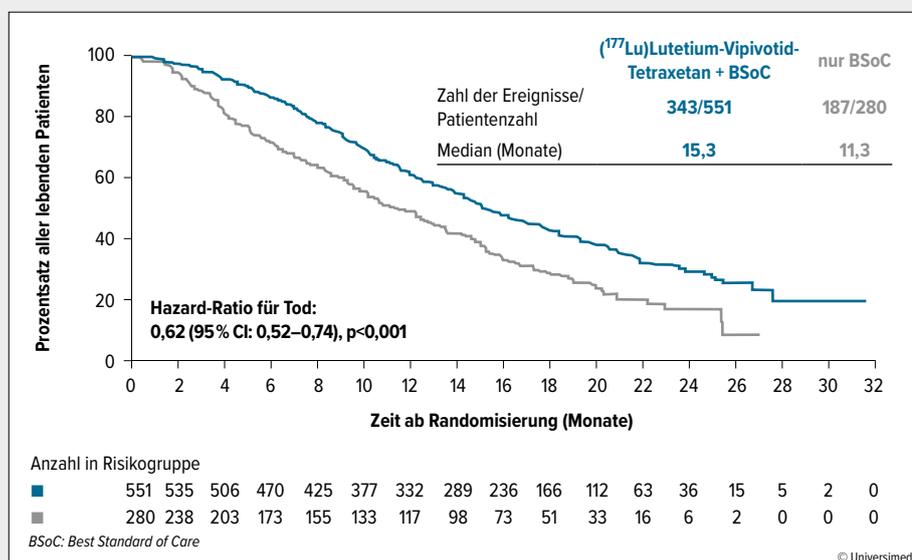


Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurve Gesamtüberleben (nach Sartor O et al. 2021)<sup>12</sup>

ersten SSE ist ein sehr relevantes Ergebnis“, so Haug.

Als Nebenwirkungen (AE) wurde vor allem Ermüdung (43,1%), Mundtrockenheit (38,8%) und Übelkeit (35,3%) beobachtet, die als Grad 1 oder 2 eingeordnet wurden, wobei Übelkeit durch Begleitmedikation gut bewältigt werden konnte. Bei hämatologischen AE spielten Anämien mit 31,8% die Hauptrolle, gefolgt von Thrombozytopenien (17,2%), Lymphopenien (14,2%) und Leukopenien (12,5%). Bei 16,1% bzw. 11,9% führten AE zur Therapieunterbrechung bzw. zum Abbruch, was Haug als gering einstufte, wobei circa jeweils die Hälfte davon Grad-3-AE waren.<sup>12</sup>

### Pluvicto für wen?

Haug präsentierte eigene Real-Life-Daten, die zeigen, dass der Einsatz von Cabazitaxel im Jahr 2023 im Vergleich zur Zeit davor um mehr als die Hälfte zurückgegangen ist (43% vs. 21%). Einen der Gründe dafür sieht er in den Resultaten der offenen Phase-II-Studie TheraP zum Head-to-Head-Vergleich von Pluvicto vs. Cabazitaxel. Dabei wurde gezeigt, dass Pluvicto zu einem höheren biochemischen Ansprechen im Sinne einer PSA-Response von 66% vs. 37% führte und mit 33% vs. 53% einer deutlich niedrigeren Rate an AE der Grade 3/4 einherging als Cabazitaxel. Die Studienautoren sehen Pluvicto daher als potenzielle Alternative zu Cabazitaxel<sup>13</sup> und Haug rechnet mit einer Verschiebung des Therapiealgorithmus zugunsten von Pluvicto. Haug verdeutlichte: „Der Patient für Pluvicto ist typischerweise

### FALLBEISPIEL

## Erfolgreiches Ansprechen bei massiver Vortherapie

Es handelt sich um einen bei Erstdiagnose im März 2020 primär ossär metastasierenden mCRPC-Patienten, mit „high-volume, high-risk disease“ im Stadium cT3a, cN1, cM1b mit einem Gleason-Score 9. Der BRCA-Mutationsstatus war negativ. Er erhielt als Initialtherapie Abirateron/Prednisolon + ADT. In weiterer Folge wurde eine palliative CTx mit Docetaxel für 6 Zyklen + ADT und eine erweiterte Androgenblockade mit Enzalutamid + ADT durchgeführt. Danach wurde Cabazitaxel für 6 Zyklen + ADT und eine erweiterte Androgenblockade mit Enzalutamid + ADT eingesetzt, unter der ein Progress erfolgte. Zur Osteoprotektion wurde Zoledronsäure verabreicht, welche aufgrund von Osteonekrose abgebrochen werden musste.

Im Dezember 2022 erfolgte die Erstvorstellung am Klinikum rechts der Isar, wo der Progress klinisch mittels PSMA-PET/CT und PSA-Anstieg bestätigt wurde. Trotz der intensiven Vorbehandlung wies der Patient einen zufriedenstellenden Allgemeinzustand (ECOG-PS [Eastern Cooperative Oncology Group-Performancestatus] 1) auf. Er klagte über intermittierende Schmerzen im Bereich der Lendenwirbelsäule und in der rechten Beckenschaufel. Im interdisziplinären Tumorboard erfolgte eine Evaluierung der Therapieoptionen, dabei wurde die Entscheidung für eine Therapie mit Pluvicto getroffen. Nach je 2 Zyklen wurde eine Responsebeurteilung mittels PSMA-PET durchgeführt, wobei ein klares Therapieansprechen festgestellt wurde. Der Patient befand sich zum Zeitpunkt der Vorstellung aktuell im 3. Zyklus.

Fallpräsentation:

Dr. **Robert Tauber**, Urologische Klinik und Poliklinik, und Prof. Dr. **Matthias Eiber**, Klinik für Nuklearmedizin, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

einer, der mit einer Androgendeprivations-therapie (ADT) + einer NHT sowie mit Docetaxel vorbehandelt ist. Eine PSMA-Positivität muss bei den Patienten nachgewiesen werden. Man sollte aber Patienten nicht von vornherein aufgrund von grenzwertigen Speicherintensitäten von dieser Therapie ausschließen, weil man eine Response nicht

zu 100% vorhersagen kann. Auch Patienten mit niedriger Speicherung zeigen zum Teil ein exzellentes Therapieansprechen.“ ■

Bericht: Mag. Dr. **Anita Schreiberhuber**

#### Quelle:

49. Tagung der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie zusammen mit der Bayerischen Urologenvereinigung, Symposium Novartis Pharma GmbH, 4. 5. 2023, Linz

#### Literatur:

- 1 Statistik Austria: [https://www.statistik.at/fileadmin/publications/Krebskrankungen\\_2022.pdf](https://www.statistik.at/fileadmin/publications/Krebskrankungen_2022.pdf); zuletzt aufgerufen am 27. 05. 2023
- 2 <https://www.ema.europa.eu/en>
- 3 Tannock IF et al.: N Engl J Med 2004; 351(15): 1502-12
- 4 Ryan CJ et al.: N Engl J Med 2013; 368(2): 138-48
- 5 Beer TM et al.: N Engl J Med 2014; 371(5): 424-33
- 6 De Bono JS et al.: N Engl J Med 2011; 364: 1995-2005
- 7 Scheer HI et al.: N Engl J Med 2012; 367(13): 1187-97
- 8 De Bono JS et al.: Lancet 2010; 376(9747): 1147-54
- 9 Parker C et al.: N Engl J Med 2013; 369(3): 213-23
- 10 De Bono J et al.: N Engl J Med 2020; 382(22): 2091-102
- 11 Fachinformation Pluvicto®, Stand April 2023
- 12 Sartor O et al.: N Engl J Med 2021; 385(12): 1091-103
- 13 Hofman RS et al.: Lancet 2021; 397(10276): 797-804

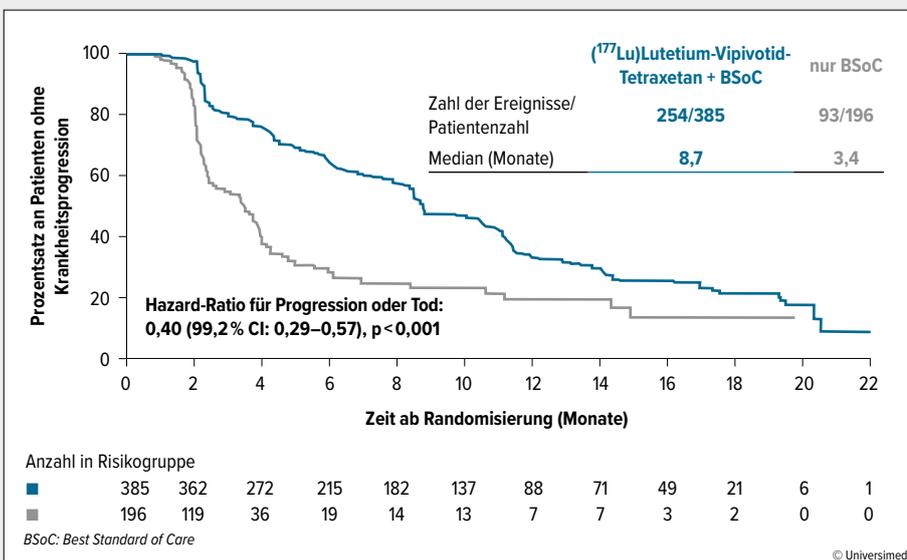


Abb. 2: Progressionsfreies Überleben basierend auf Bildgebung (nach Sartor O et al. 2021)<sup>12</sup>

# Genericon Pharma: Präzision in Serie

Seit über 35 Jahren machen wir das, was wir am besten können: Gutes und Bewährtes durch Wiederholung noch besser machen. Forschung und Entwicklung passieren anderswo, uns geht es ausschließlich um Präzision. Die entsteht aus der Gewissheit, dass wir das, was wir tun, schon Millionen Mal getan haben. Das schafft Sicherheit, vermeidet Fehlerquellen und ermöglicht Gesundheit für alle.

## Gesundheit geht uns alle an

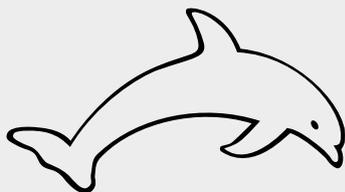
Und sie steht uns allen zu. Dafür setzen wir uns ein. Jeden Tag und in jeder Kategorie von gesund werden und gesund bleiben. Unsere Produktpalette umfasst unter anderem die Bereiche Herz-Kreislauf, Neurologie und Psychiatrie, Stoffwechsel, Urologie, Gastroenterologie, Schmerz und Infektionen. Unsere Arzneimittel und ausgewählte Nahrungsergänzungsmittel wurden im Jahr 2022 zusammen millionenfach verordnet. Damit gehören wir zu Österreichs verlässlichsten Partnern, wenn es um Gesundheit für alle geht. Während Sie und Ihre Patient:innen sich um alle anderen Dinge des Lebens kümmern können, kümmern wir uns um unseren Kernauftrag: Präzision in Serie zu produzieren. Dass Gesundheit damit für alle leistbarer und zugänglicher wird, ist wohl die schönste Nebenwirkung davon.

## Exzellenz aus Österreich

Mit zusammen millionenfach verordneten Arzneimitteln (wie z.B. CandAm®,

## Genericon Pharma GmbH

- Generischer Anbieter aus Österreich
- Seit 1986 am heimischen Markt vertreten
- 180 Mitarbeiter:innen, davon rund 50 Pharmareferent:innen
- Firmensitz in Graz



GENERICON

**GENERICON, die mit dem Delfin**

Venlafaxin Genericon®, Lisinopril Genericon® oder Desloratadin Genericon®) sprechen wir eine deutliche Sprache. Unsere rezeptfreien Arzneimittel und Nahrungsergänzungsmittel der Marke MULTI runden das umfassende Angebot zusätzlich ab. Präzision in Serie, die nicht beim Produkt endet, sondern sich auch in allen anderen Bereichen des Unternehmens fortsetzt. So werden unsere rund 50 Pharmareferent:innen laufend geschult und auf den neuesten Stand der Wissenschaft gebracht. Kompetenz, die ein Gesicht hat und die es sich zur Aufgabe gemacht hat, das Leben möglichst vieler Menschen zu verbessern. Tag für Tag und Stunde um Stunde. ■

### Entgeltliche Einschaltung

Mit freundlicher Unterstützung durch  
**Genericon Pharma GmbH**

Fachkurzinformation siehe unten und Seite 69

### Fachkurzinformation:

Lisinopril Genericon® 5 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 5,44 mg Lisinopril-Dihydrat entsprechend 5 mg Lisinopril (wasserfrei). Liste der sonstigen Bestandteile: Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Maisstärke, Mannitol (E421), vorverkleisterte Maisstärke. Lisinopril Genericon® 10 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 10,89 mg Lisinopril-Dihydrat entsprechend 10 mg Lisinopril (wasserfrei). Liste der sonstigen Bestandteile: Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Maisstärke, Mannitol (E421), vorverkleisterte Maisstärke. Lisinopril Genericon® 20 mg Tabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 21,78 mg Lisinopril-Dihydrat entsprechend 20 mg Lisinopril (wasserfrei). Liste der sonstigen Bestandteile: Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Maisstärke, Mannitol (E421), vorverkleisterte Maisstärke. Anwendungsgebiete: Hypertonie: Behandlung einer Hypertonie; Herzinsuffizienz: Behandlung einer symptomatischen Herzinsuffizienz; Akuter Herzinfarkt: Kurzzeitige Behandlung (6 Wochen) von hämodynamisch stabilen Patienten innerhalb von 24 Stunden nach einem akuten Herzinfarkt; Nierenkomplikationen bei Diabetes mellitus: Behandlung von Nierenerkrankungen bei Bluthochdruck-Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und beginnender Nephropathie (siehe Abschnitt 5.1); Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder einen anderen Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer; angioneurotisches Ödem in der Anamnese im Zusammenhang mit einer vorhergehenden Behandlung mit ACE-Hemmern; angeborenes oder idiopathisches angioneurotisches Ödem; zweites und drittes Trimenon der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6); Die gleichzeitige Anwendung von Lisinopril mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1); gleichzeitige Anwendung einer Sacubitril/Valsartan-Therapie: Die Behandlung mit Lisinopril darf frühestens 36 Stunden nach der letzten Dosis Sacubitril/Valsartan begonnen werden (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5). Pharmakotherapeutische Gruppe: ACE-Hemmer, rein. ATC-Klassifizierung: C09A A03. Lisinopril Genericon® 5 mg Tabletten, OP zu 30 Stück, Lisinopril Genericon® 10 mg Tabletten, OP zu 30 Stück, Lisinopril Genericon® 20 mg Tabletten, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at. Venlafaxin Genericon® 37,5 mg Retardkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Kapsel enthält Venlafaxinhydrochlorid entsprechend 37,5 mg Venlafaxin. Sonstige Bestandteile: mit bekannter Wirkung: Jede Kapsel enthält max. 46,35 mg Saccharose sowie 0,0237 mg Cochenillerot A (E124). Liste der sonstigen Bestandteile: Kapselinhalt: Zucker-Stärke-Pellets (Saccharosehaltig), Ethylcellulose (E462), Hydroxypropylcellulose, Hypromellose (E464), Talkum (E553b), Sebacinäuredibutylester, Ölsäure, hochdisperses Siliciumdioxid. Kapselhülle: Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Farbstoffe [Cochenillerot A (E124), Chinolingelb (E104), Titandioxid (E171)]. Venlafaxin Genericon® 75 mg Retardkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Kapsel enthält Venlafaxinhydrochlorid entsprechend 75 mg Venlafaxin. Sonstige Bestandteile: mit bekannter Wirkung: Jede Kapsel enthält max. 92,69 mg Saccharose sowie 0,0006 mg Gelborange S (E110). Liste der sonstigen Bestandteile: Kapselinhalt: Zucker-Stärke-Pellets (Saccharosehaltig), Ethylcellulose (E462), Hydroxypropylcellulose, Hypromellose (E464), Talkum (E553b), Sebacinäuredibutylester, Ölsäure, hochdisperses Siliciumdioxid. Kapselhülle: Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Farbstoffe [Gelborange S (E110), Chinolingelb (E104), Titandioxid (E171)]. Venlafaxin Genericon® 150 mg Retardkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Kapsel enthält Venlafaxinhydrochlorid entsprechend 150 mg Venlafaxin. Sonstige Bestandteile: mit bekannter Wirkung: Jede Kapsel enthält max. 185,38 mg Saccharose sowie 0,0183 mg Gelborange S (E110). Liste der sonstigen Bestandteile: Kapselinhalt: Zucker-Stärke-Pellets (Saccharosehaltig), Ethylcellulose (E462), Hydroxypropylcellulose, Hypromellose (E464), Talkum (E553b), Sebacinäuredibutylester, Ölsäure, hochdisperses Siliciumdioxid. Kapselhülle: Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Farbstoffe [Gelborange S (E110), Chinolingelb (E104), Patentblau (E131), Titandioxid (E171)]. Anwendungsgebiete: Behandlung von Episoden einer Major Depression. Zur Prävention des Wiederauftretens neuer depressiver Episoden (Rezidivprophylaxe). Behandlung der generalisierten Angststörung. Behandlung der sozialen Angststörung. Behandlung der Panikstörung, mit oder ohne Agoraphobie. Gegenanzeigen:

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Eine gleichzeitige Behandlung mit irreversiblen Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI) ist aufgrund des Risikos für ein Serotonin-Syndrom mit Symptomen wie Agitation, Tremor und Hyperthermie kontraindiziert. Die Behandlung mit Venlafaxin darf frühestens 14 Tage nach Beendigung der Behandlung mit einem irreversiblen MAOI eingeleitet werden. Die Anwendung von Venlafaxin muss mindestens 7 Tage vor Beginn einer Therapie mit einem irreversiblen MAOI beendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5.). Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antidepressiva. ATC-Code: N06AX16. Venlafaxin Genericon® 37,5 mg Retardkapseln, OP zu 30 Stück, Venlafaxin Genericon® 75 mg Retardkapseln, OP zu 10 und 30 Stück, Venlafaxin Genericon® 150 mg Retardkapseln, OP zu 10 und 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Venlafaxin Genericon® 225 mg Retardtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Retardtablette enthält 225 mg Venlafaxin (als Hydrochlorid). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose 6,5 mg. Liste der sonstigen Bestandteile: Kern: Mannitol (E421); Povidon K-90; Macrogol 400; Mikrokristalline Cellulose; Hochdisperses Siliciumdioxid; Magnesiumstearat. Beschichtung: Celluloseacetat; Macrogol 400; Opadry Y 30 18037 (Mischung aus Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Titandioxid (E171) und Triacetin). Anwendungsgebiete: Behandlung von Episoden einer Major Depression. Zur Prävention des Wiederauftretens neuer depressiver Episoden (Rezidivprophylaxe). Behandlung der generalisierten Angststörung. Behandlung der sozialen Angststörung. Behandlung der Panikstörung, mit oder ohne Agoraphobie. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Eine gleichzeitige Behandlung mit irreversiblen Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAOI) ist aufgrund des Risikos für ein Serotonin-Syndrom mit Symptomen wie Agitation, Tremor und Hyperthermie kontraindiziert. Die Behandlung mit Venlafaxin darf mindestens 14 Tage nach Beendigung der Behandlung mit einem irreversiblen MAOI nicht eingeleitet werden. Die Anwendung von Venlafaxin muss mindestens 7 Tage vor Beginn einer Therapie mit einem irreversiblen MAOI beendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5.). Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antidepressiva. ATC-Code: N06A X16. Venlafaxin Genericon® 225 mg Retardtabletten, OP zu 10 und 30 Stk., Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Pharmazeutischer Unternehmer: Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at. Desloratadin Genericon® 5 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 5 mg Desloratadin. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose; Mannitol (E421); Magnesiumstearat; Tablettenüberzug: Opadry® Blue Filmüberzug enthält: Hypromellose; Hydroxypropylcellulose; Titandioxid (E171); Indigocarmin (E132). Anwendungsgebiete: Desloratadin Genericon® ist indiziert bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren und älter) für die Besserung der Symptomatik bei: allergischer Rhinitis (siehe Abschnitt 5.1); Urtikaria (siehe Abschnitt 5.1). Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen Loratadin. Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihistaminika – H1-Antagonist; ATC-Code: R06AX27. Desloratadin Genericon® 5 mg Filmtabletten, OP zu 10 und 30 Stück, Rezeptfrei, apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at. CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln. CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln. CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln. Qualitative und quantitative Zusammensetzung CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 8 mg Candesartan Cilexetil und 5 mg Amlodipin (entsprechend 6,935 mg Amlodipinbesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 101,95 mg Lactose-Monohydrat. Qualitative und quantitative Zusammensetzung CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 5 mg Amlodipin (entsprechend 6,935 mg Amlodipinbesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 203,90 mg Lactose-Monohydrat. Qualitative und quantitative Zusammensetzung CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln: Jede Hartkapsel enthält 16 mg Candesartan Cilexetil und 10 mg Amlodipin (entsprechend 13,87 mg Amlodipinbesilat). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Hartkapsel enthält 203,90 mg Lactose-Monohydrat. Liste der Sonstigen Bestandteile: Kapselinhalt: Lactose Monohydrat; Maisstärke; Carmellose-Calcium; Macrogol 8000; Hydroxypropylcellulose; Magnesiumstearat. Kapselhülle von CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln: Chinolingelb (E104); Eisenoxid, gelb (E172); Titandioxid (E171); Gelatine. Kapselhülle von CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln: Chinolingelb (E104); Titandioxid (E171); Gelatine. Kapselhülle von CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln: Titandioxid (E171); Gelatine. Schwarze Drucktinte bei CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln: Schellack (E904); Eisenoxid, schwarz (E172); Propylenglycol; konzentrierte Ammoniaklösung; Kaliumhydroxid. Anwendungsgebiete: CandAm® ist angezeigt als Substitutionstherapie bei erwachsenen Patienten mit essentieller Hypertonie, deren Blutdruck bereits mit der gleichzeitigen Gabe von Candesartan und Amlodipin in gleicher Dosierung ausreichend kontrolliert wird. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Obstruktion der Gallengänge und schwere Leberinsuffizienz. Schock (einschließlich kardiogenem Schock). schwere Hypotonie. Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z.B. hochgradige Aortenstenose). Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt. Die gleichzeitige Anwendung von CandAm® mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1). Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Angiotensin-II-Antagonisten und Calciumkanalblocker. ATC-Code: C09DB07. CandAm® 8 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. CandAm® 16 mg/5 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. CandAm® 16 mg/10 mg Hartkapseln, OP zu 30 Stück, Rezept- und apothekenpflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer: Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H., A-8054 Graz, E-Mail: genericon@genericon.at. Weitere Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Gewöhnungseffekten und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. 2023\_09\_Image\_PR\_01\_01



# Aufgeben?

 **Aufgeben!**

Jetzt CARE-Paket® für Katastrophenhilfe  
spenden auf [care.at/aufgeben](https://care.at/aufgeben)



**Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 24**

**Orgovyx.** Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8. der Fachinformation. Bezeichnung des Arzneimittels: Orgovyx 120 mg Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 120 mg Relugolix. Anwendungsgebiete: Orgovyx ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der genannten sonstigen Bestandteile. Sonstige Bestandteile: Mannitol (E421). Croscarmellose-Natrium (E468). Hydroxypropylcellulose (E463). Magnesiumstearat (E572). Hypromellose (E464). Titandioxid (E171). Eisen(III)-oxid (E172). Carnaubawachs (E903). Pharmakotherapeutische Gruppe: Endokrine Therapie, andere Hormonantagonisten und verwandte Mittel, ATC-Code: L02BX04. Inhaber der Zulassung: Accord Healthcare S.L.U., World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6a Planta, 08039 Barcelona, Spanien. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Darreichungsform, Dosierung und Art der Anwendung, Besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit, Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, Nebenwirkungen, Überdosierung, Pharmakodynamische Eigenschaften, Pharmakokinetische Eigenschaften, Präklinische Daten zur Sicherheit, Inkompatibilitäten, Dauer der Haltbarkeit, Besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung, Art und Inhalt des Behältnisses, Besonderen Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung, Zulassungsnummer(n), und Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information: 08/07/2022. Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Kontakt in Österreich: Accord Healthcare GmbH, Oberndorfer Straße 35/1, 5020 Salzburg.

**Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 48**

Bezeichnung des Arzneimittels: Abirateron 1A Pharma 500 mg – Filmtabletten, Abirateron 1A Pharma 1000 mg – Filmtabletten. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 500 mg/1.000 mg Abirateronacetat. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Abirateron 1A Pharma 500 mg – Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 64,6 mg Lactose (68 mg als Monohydrat). Abirateron 1A Pharma 1000 mg – Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 129,21 mg Lactose (136 mg als Monohydrat). Wirkstoffgruppe: Pharmakotherapeutische Gruppe: Endokrine Therapie, andere Hormonantagonisten und verwandte Mittel, ATC-Code: L02BX03. Anwendungsgebiete: Abirateron 1A Pharma 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 von mCRPC bei erwachsenen Männern, deren Erkrankung oder nach einer Docetaxel-haltigen Chemotherapie progredient ist. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Frauen, die schwanger sind oder schwanger sein könnten. Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse C). Abirateron mit Prednison oder Prednisonol ist in der Kombination mit Ra-223 kontraindiziert. Liste der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Croscarmellose-Natrium, Natriumdodecylsulfat, Povidon (E 1201), Mikrokristalline Cellulose (E 460), Lactose-Monohydrat, Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Magnesiumstearat (E 470b). Überzug: Polyvinylalkohol (E 1203), Titandioxid (E 171), Macrogol (E 1521), Talk (E 553b), nur für 500 mg Filmtabletten: Eisenoxid rot (E 172), Eisenoxid schwarz (E 172). Inhaber der Zulassung: 1A Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Stand der Information: 500 mg: 04/2021; 1.000 mg: 05/2021. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sowie Angaben zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

**Fachkurzinformation zu Inserat auf Seite 53**

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

**Fachkurzinformation zu Bericht auf den Seiten 66 und 67**

▼ 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: Pluvicto® 1 000 MBq/ml Injektions-/Infusionslösung: QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG: Ein Milliliter Lösung enthält am Tag und zum Zeitpunkt der Kalibrierung 1 000 MBq (177Lu)Lutetiumivipivotiditetraxetan. Die Gesamtmenge an Radioaktivität pro Einzeldosis-Durchstechflasche am Tag und zum Zeitpunkt der Verabreichung beträgt 7 400 MBq ± 10 %. Lutetium-177 zerfällt zu stabilem Hafnium-177 mit einer physikalischen Halbwertszeit von 6,647 Tagen durch Emission von Beta-Minus-Strahlung mit einer Maximalenergie von 0,498 MeV (79 %) und von Photonenstrahlung (γ) mit 0,208 MeV (11 %) und 0,113 MeV (6,4 %). Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jeder Milliliter der Lösung enthält bis zu 0,312 mmol (7,1 mg) Natrium. Jede Durchstechflasche enthält bis zu 88,75 mg Natrium. Sonstigen Bestandteile: Essigsäure 99%, Natriumacetat, Gentsinsäure, Natriumascorbat, Pentetsäure, Wasser für Injektionszwecke. ANWENDUNGSGEBIETE: Pluvicto wird in Kombination mit Androgenprivationsstherapie (ADT) mit oder ohne Inhibition des Androgenrezeptor-(AR-)Signalwegs angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit progredientem Prostata-spezifischen-Membranantigen-(PSMA-)positiven, metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC), die zuvor mittels Inhibition des AR-Signalwegs und taxanbasierter Chemotherapie behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1). GEGENANZEIGEN: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. PHARMAKOTHERAPEUTISCHE GRUPPE: Radiotherapeutika, Andere Radiotherapeutika, ATC-Code: V10XX05. INHABER DER ZULASSUNG: Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irland. Informationen betreffend Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Abgabe: Rezeptpflichtig, wiederholte Abgabe verboten, Abgabe nur an Inhaber einer Bewilligung für den Umgang mit radioaktiven Stoffen gemäß Strahlenschutzgesetz. Version: 12/2022

**Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 72**

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

# So fühlt sich das Leben für ein Schmetterlingskind an.

Denn Schmetterlingskinder leben mit einer unheilbaren, schmerzvollen Hauterkrankung, von der auch Augen, Mund und Schleimhäute betroffen sind. Bitte spenden Sie unter [schmetterlingskinder.at](http://schmetterlingskinder.at)



G G K M U L L E N L O W E

  
**debra**  
Hilfe für die Schmetterlingskinder.





# XTANDI<sup>TM</sup> - FIRST line, gezielte Stärke in mHSPC<sup>1-5,#</sup>!

mHSPC = metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom.

#### Referenzen:

**1.** Armstrong AJ et al. *J Clin Oncol* 2019;**37**(32): 2974-86: Xtandi + ADT reduzierte signifikant das Risiko für radiografische Progression oder Tod um 61% vs. Placebo + ADT (HR: 0,39 [95%-KI: 0,30-0,50];  $p < 0,001$ ). **2.** Armstrong AJ et al. *J Clin Oncol* 2022;**40**(15):1616-1622: OS (Gesamtüberleben): Xtandi + ADT verringerte das Sterberisiko um 34% vs. Placebo + ADT (HR: 0,66 [95%-KI: 0,53-0,81];  $p < 0,001$ ). **3.** Davis ID et al. *N Engl J Med* 2019;**381**:121-31: Auswertungszeitpunkt nach 3 Jahren (bzw. mediane Nachbeobachtung 34 Monate): Xtandi + ADT: 33%ige Reduktion des Sterberisikos (HR: 0,67 [95%-KI: 0,52-0,86];  $p = 0,002$ ) und 60%ige Reduktion des Risikos einer klinischen Progression (HR: 0,40 [95%-KI: 0,33-0,49];  $p < 0,001$ ) vs. Standard Nonsteroidal Antiandrogen + ADT. **4.** Sweeney CJ et al. *Lancet Oncol* 2023;**24**:323-34: Auswertungszeitpunkt nach 5 Jahren (bzw. mediane Nachbeobachtung 68 Monate): Xtandi + ADT: 30%ige Reduktion des Sterberisikos (HR: 0,70 [95%-KI: 0,58-0,84];  $p < 0,0001$ ) und 55%ige Reduktion des Risikos einer klinischen Progression (HR: 0,45 [95%-KI: 0,39-0,53]) vs. Standard Nonsteroidal Antiandrogen + ADT. **5.** Xtandi<sup>TM</sup> (Enzalutamid) Fachinformation (aktuelle Version).  
# erstattet in Gelber Box RE1 für mHSPC, mCRPC, EKO 02/2022.