

Urologische Nachrichten

06.2019

ZEITUNG FÜR DIE UROLOGIE

WWW.URO.DE

Bedarfsplanung

Der G-BA hat die vertragsärztliche Bedarfsplanung reformiert. Jetzt gibt es mehr Abweichungsmöglichkeiten auf Landesebene für sachgerechte Lösungen vor Ort. ➤ **Seite 5**

Niere

Beim Nierenzellkarzinom ist die operative Entfernung Standard, doch bei kleinen Tumoren sind auch ablativ Verfahren im Kommen. Neues gibt es auch zu Arzneimitteln. ➤ **Seite 9–16**

Kompakt Urologie

Kurzzusammenfassungen in deutscher Sprache von 18 aktuellen Studien, ausgewählt von Prof. Michael Stöckle, zu Nierentumoren, Prostatakrebs und mehr ➤ **Seite 17–23**

SPECIAL

Nieren/Nierenzellkarzinom, Harnwege und Infektionen

Organerhalt bei 58 Prozent der Patienten

Leitlinienempfehlungen zur **Nierentumor Chirurgie** – Umsetzung aus dem Blickwinkel der Rehabilitation

BAD WILDUNGEN Die Analyse der Patienten, die nach der operativen Therapie eines lokal begrenzten Nierenzellkarzinoms im Zeitraum 1/2015 bis 12/2016 eine Anschlussheilbehandlung (AHB) im Kompetenzzentrum für die Rehabilitation (UKR) der Kliniken Hartenstein erhielten, zeigt, dass die Leitlinienempfehlung zum Organerhalt bei einem lokal begrenzten Nierenzellkarzinom zu 58 Prozent umgesetzt werden konnte. Postoperativ sollten nephrologische Aspekte unter Berücksichtigung von Alter und bestehender Medikation beachtet werden. Eine urologische stationäre AHB gewährleistet die fachgerechte postoperative Nachsorge und ist gerade auch im Hinblick auf die stete Zunahme organerhaltender Nierentumoroperationen geboten.

Die operative Therapie des lokal begrenzten Nierenzellkarzinoms hat sich in den vergangenen zehn Jahren deutlich gewandelt. Auf der Grundlage von klinischen Studien werden medizinische Behandlungsleitlinien entwickelt, um im klinischen Alltag evidenzbasiert Entscheidungsprozesse zu unterstützen. Die deutsche S3-Leitlinie zum Nierenzellkarzinom, erstmals im September 2015 veröffentlicht, formuliert hierzu: „Lokal begrenzte Tumoren im klinischen Stadium T1 sollen nierenerhaltend operiert werden.“ Hintergrund sind Studienergebnisse, die für die nie-

bis vierwöchigen AHB nach operativer Therapie eines Nierenzellkarzinoms rehabilitiert. In einem Standarddokumentationsbogen wurde das Outcome der Patienten hinsichtlich Tumorstadium, OP-Methode (Zugangsweg, Organerhalt/Nephrektomie) und postoperativer Nierenfunktion (Serum-Kreatinin) erhoben.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 66,4 Jahren. 66 Prozent der Patienten waren Männer. 80 Prozent der Patienten wurden über einen Flankenschnitt, elf Prozent über einen offenen abdominalen Zugang und neun Prozent laparoskopisch (inkl.

derung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) als Maß für die Nierenfunktion werden die Einflüsse von Alter und Geschlecht auf das Serum-Kreatinin berücksichtigt. Demnach befindet sich postoperativ ein Großteil aller Patienten mit einer GFR von im Median 52 ml/min bereits im Stadium der mittelgradigen Niereninsuffizienz (Stadium G3a: GFR 45–59 ml/min).

Eine urologische stationäre Anschlussheilbehandlung gewährleistet die fachgerechte postoperative Nachsorge.

Die deutschen S3-Leitlinien zum Nierenzellkarzinom empfehlen: „Allen Patienten soll nach lokaler Therapie eines Nierenzellkarzinoms eine fachspezifische Rehabilitation in Form einer Anschlussheilbehandlung (AHB) angeboten werden.“ Die Zielsetzungen der Rehabilitation nach operativer Therapie des Nierenzellkarzinoms lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Diagnostik und Therapie von Operationsfolgen
- Wiederherstellung der physischen Leistungsfähigkeit
- psychische Stabilisierung (Krankheitsbewältigung)
- soweit der Patient noch im Berufsleben steht, Erhalt oder Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit
- Beratung zu sozialer Unterstützung.

Fachspezifische AHB

Nach der sonographischen Untersuchung und laborchemischen Beurteilung der postoperativen Nierenfunktion erfolgt in der fachspezifischen urologischen AHB im UKR der Kliniken Hartenstein in Bad Wildungen eine intensive Betreuung der Patienten hinsichtlich „Nephroprotektion“, beginnend mit der Überprüfung der bestehenden Medikation. Nicht steroidale Antirheumatika (NSAR, z.B. Diclofenac, Ibuprofen) und Inhibitoren des Angiotensin Converting Enzyme (ACE) bewirken – vor allem in Kombination – über konstriktorische/dilatatorische Effekte am Vas afferens/efferens des Glomerulums ein Absinken des glomerulären Filtrationsdrucks und beinhalten damit die Gefahr des akuten Nierenversagens. Unter der Einnahme des Diuretikums Spironolacton kann es bei eingeschränkter Nierenfunktion zu gefährlichen Hyperkaliämien kommen. Das Anti-

diabetikum Metformin birgt – bei eingeschränkter Nierenfunktion eingenommen – das Risiko einer Laktatazidose mit hoher Mortalität.

Die postoperative Schmerzbehandlung erfolgt sinnvollerweise physiotherapeutisch auf Grundlage osteopathischer Techniken, durch den Einsatz von transkutaner Elektrotherapie (TENS) und medikamentös mit Opioid-Analgetika (z.B. Tilidin).

Im Rahmen einer Diätberatung werden den Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die Grundzüge einer nephroprotektiven Ernährung nach mediterranen Prinzipien erläutert: hoher Anteil pflanzlicher Lebensmittel (Obst, Gemüse, Brot, Nudeln), Milchprodukte täglich nur in kleineren Mengen, Fisch und Geflügel einige Male pro Woche, selten rotes Fleisch (Schwein, Rind, Kalb, Lamm), Verwendung von Olivenöl, Kräutern und Gewürzen (bei gleichzeitiger Restriktion bezüglich des Einsatzes von Salz).

Die psychische Stabilisierung der Patienten nach einer Krebsoperation ist eine zentrale Aufgabe in der AHB. Interventionsformen und psychosozial wirksame Faktoren sind beispielsweise: supportive psychoonkologische Einzelgespräche zur Krankheitsbewältigung, fachurologische Betreuung (Nachsorge/Prognose), Vorträge mit anschließender Diskussion, Austausch mit Mitpatienten (Gesprächsgruppen), Entspannungsverfahren und Sozialberatung (Grad der Behinderung [GdB]; berufliche Reintegration).

Im UKR der Kliniken Hartenstein in Bad Wildungen wird die psychosoziale Belastung der Patienten routinemäßig mit dem von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) empfohlenen und validierten Fragebogen zur Belastung Krebskranker FBK-R10 evaluiert. Es zeigen sich keine Unterschiede im Gesamtscore zwischen Patienten nach radikaler Nephrektomie versus Nierenteilresektion und auch keine Unterschiede im Gesamtscore beim Vergleich der Tumorstadien. Durch die oben genannten vielfältigen Interventionen kommt es innerhalb der dreibis vierwöchigen AHB zu einer hochsignifikanten Verbesserung der psychosozialen Belastung ($p=0,000$; Tab. 2).

► Autor:

Dr. med. Guido Müller
Facharzt für Urologie
Oberarzt im Urologischen Kompetenzzentrum für die Rehabilitation (UKR)
Kliniken Hartenstein, Bad Wildungen
(Direktor: Prof. Dr. Ulrich Otto)
E-Mail: mueller-urologie@web.de

Special Inhalt

PD-1-Inhibitor-Therapie

Anwendung von Nivolumab zur Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms – Patientendaten von der Universitätsklinik Köln ► Seite 10

Nierenzellkarzinom oder Onkozytom?

Nicht invasive Urinmarker helfen bei der Unterscheidung ► Seite 11

Die zytoreduktive Chirurgie bleibt das Maß der Dinge

Studien testeten medikamentöse Therapie mit und ohne zusätzliche Operation beim metastasierten Nierenzellkarzinom ► Seite 12

Zusatznutzen bei Nierenzellkarzinom

Positive Bewertung des IQWiG für die Kombinationstherapie aus Nivolumab und Ipilimumab ► Seite 12

Ablation statt Operation beim Nierenzellkarzinom

Thermale und nicht thermale Verfahren – Was gehört in die Toolbox? ► Seite 13

Cabozantinib nach Hyperprogression unter Nivolumab

Eine Fallserie von sechs Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom ► Seite 14

EDV-System und Biomarker helfen bei Früherkennung

Interdisziplinäres Projekt am Universitätsklinikum Regensburg soll helfen, operationsbedingte Nierenschädigung zu erkennen ► Seite 14

Über 65-Jährigen mit HWI früh Antibiotika geben

Studie zeigt höheres Sepsisrisiko bei späterer Verordnung ► Seite 15

Anteil	Alter der Patienten im Median	Serum-Kreatinin (mg/dl) im Median	pT1a	pT1b	pT2
43%	65 Jahre	1,0	69%	41%	18%
57%	68 Jahre	1,4	31%	59%	82%

Tab. 1: Organerhalt versus Nephrektomie beim organbegrenzten Nierenzellkarzinom.

AHB-Aufnahme	AHB-Entlassung
16,3	11,0

Tab. 2: Verbesserung der psychosozialen Belastung (FBK-R10) im Verlauf der AHB.

renerhaltende Operation eine äquivalente Tumorkontrolle, eine besser erhaltene Nierenfunktion und eine bessere Lebensqualität im Vergleich zur radikalen Nephrektomie ergaben. Wir haben uns nun die Frage gestellt, inwieweit der Leitlinien-Empfehlung zum Organerhalt in der Versorgungsrealität entsprochen wird.

Im UKR der Kliniken Hartenstein in Bad Wildungen (Direktor: Prof. Ulrich Otto) wurden 776 konsekutive Patienten im Zeitraum von Januar 2015 bis Dezember 2016 im Rahmen einer drei-

roboterassistierter Operation) operiert. Es ergab sich folgende Tumorstadienverteilung: pT1a-Tumore 40 Prozent, pT1b-Tumore 25 Prozent, pT2-Tumore zwölf Prozent, pT3-Tumore 23 Prozent und pT4-Tumore 0,9 Prozent.

In dem von uns betrachteten Patientenkollektiv wurden pT1-Tumore zu 58 Prozent organerhaltend reseziert. Nach organerhaltender Nierentumor Chirurgie hatten die Patienten erwartungsgemäß im Median ein deutlich besseres Serum-Kreatinin als die Patienten nach Nephrektomie. Bei Anwen-

KOMPAKT UROLOGIE



Herausgeber: Professor Michael Stöckle

**Die wichtigsten
aktuellen Studien
kompakt
zusammengefasst**

Ansprechen auf Nivolumab bei metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom Identifizierung von Biomarkern aufgrund der irRECIST-Kriterien

BOSTON (Biermann) – Immunbezogene Kriterien zur Auswertung des Ansprechens bei soliden Tumoren (Immune-related Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, irRECIST) wurden entwickelt, um ein atypisches Ansprechen zu erfassen, das bei immunologischen Therapien beobachtet wurde. US-amerikanische Forscher stellten die Hypothese auf, dass das Ansprechen von Patienten mit metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom (mccRCC) auf Nivolumab mit Biomarkern auf irRECIST-Grundlage besser vorhergesagt werden könnte als auf der Basis klinischer Standardendpunkte nach RECISTv1.1.

Die Studie ergab tatsächlich eine verbesserte Assoziation irRECIST-basierter Biomarker mit dem Nivolumab-Ansprechen. Speziell kann nach den Studienergebnissen eine kombinierte Expression des Pro-

grammed cell death ligand 1 (PD-L1) auf den Tumorzellen und des Programmed cell death protein 1 (PD-1) auf CD8-positiven tumorinfiltrierenden Zellen (TIC) beim mccRCC den Erfolg von Nivolumab vorhersagen.

Untersucht wurden Patienten der CheckMate-010-Studie. Bei ihnen wurden Endpunkte verglichen, die auf RECISTv1.1 (objektive Ansprechrate [ORR] / progressionsfreies Überleben [PFS]) oder irRECIST (immunbezogene ORR [irORR] / immunbezogenes PFS [irPFS]) basierten. Tumorgewebe wurde im Zustand vor der Behandlung immunhistochemisch auf PD-L1 und PD-L2 untersucht sowie per Multiplex-Immunfluoreszenz auf den Status von CD8, PD-1, TIM-3 (T-cell immunoglobulin und Mucin-domain containing-3) und LAG-3 (Lymphocyte activation gene 3) analysiert. RNA-Sequenzierung gab Informati-

onen über die T-Zell-Aktivierungssignaturen.

Wie die Ergebnisse zeigen, war das mediane irPFS signifikant länger als das mediane PFS. Die irORR unterschied sich nicht signifikant von der ORR, aber die immunbezogene progressive Krankheitsrate (irPD) war signifikant niedriger als die progressive Krankheitsrate (PD). Die PD-L1-Expression der Tumorzellen war nicht mit dem PFS oder der ORR assoziiert, aber Patienten mit PD-L1 $\geq 1\%$ hatten ein längeres medianes irPFS und eine höhere irORR. Ein hoher Prozentsatz an TIC, die positiv für CD8 und PD-1, aber negativ für TIM-3 und LAG-3 waren (CD8⁺PD-1⁺TIM-3⁻LAG-3⁻), korrelierte mit einem hohen Grad an T-Zell-Aktivierung und war mit einem längeren medianen irPFS und einem höheren irORR verbunden. Insbesondere die Kombination der

PD-L1-Expression der Tumorzellen mit dem Prozentsatz von CD8⁺PD-1⁺TIM-3⁻LAG-3⁻-TIC konnte drei Gruppen von Patienten identifizieren, für die das irPFS und die irORR signifikant unterschiedlich waren. (ms/jh) ▲

Autoren: Pignon JC et al.

Korrespondenz: Dr. Sabina Signoretti, Harvard Medical School, Boston, MA/USA; ssignoretti@partners.org

Studie: irRECIST for the Evaluation of Candidate Biomarkers of Response to Nivolumab in Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma: Analysis of a Phase II Prospective Clinical Trial
Quelle: Clin Cancer Res 2019;25(7):2174–2184.

Web: [dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3206](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3206)



Hinzunahme von Abirateron zur ADT beim metastasierten kastrationsnaiven Prostatakarzinom Geringere Inanspruchnahme medizinischer Ressourcen

BETHESDA (Biermann) – In der klinischen Studie LATITUDE zeigte Abirateronacetat plus Prednison (AA+P) gegenüber zweifachen Placebos signifikante Verbesserungen im Gesamtüberleben und im Krankheitsverlauf, wenn es beim metastasierten Prostatakarzinom der Androgenentzugstherapie (ADT) hinzugefügt wurde. US-amerikanische Wissenschaftler untersuchten nun die ereignisbezogene Nutzung medizinischer Ressourcen (medical resource utilization, MRU) von ADT plus AA+P (ADT+AA+P) im Vergleich zu ADT plus zweifachen Placebos (ADT+placebos). Demzufolge ist die MRU unter ADT+AA+P nicht erhöht. Außerdem führt diese Therapie zu niedrigeren Raten an Krankenhausaufenthalten, Bildgebung und Strah-

lenterapie. Wahrscheinlich spiegelt dies die positiveren klinischen Ergebnisse der ADT+AA+P-Therapie wider, mutmaßen die Autoren.

Insgesamt wurden 1199 Patienten in die LATITUDE-Studie aufgenommen. Für die Analysen verwendeten die Forscher die ereignisbezogenen MRU-Daten während der Behandlung. Dies waren Übernachtungs- und Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (length of stay, LOS), Aufsuchen der Notaufnahme (emergency room, ER), Strahlentherapie, medizinische Eingriffe, Bildgebung und das Aufsuchen des Hausarztes (general practitioner, GP) oder eines Facharztes.

Die Behandlungsraten (pro 100 Personengruppe) und die Ratenverhältnisse (ADT+AA+P im Verhältnis zu ADT+Placebos) wurden mit einer

Poisson-Regression geschätzt. Zur Bewertung der Differenz zwischen den durchschnittlichen LOS wurden Regressionsanalysen verwendet. Außerdem wurden die Gründe für den Krankenhausaufenthalt untersucht und Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Mit ADT+AA+P wurden im Vergleich zu ADT+Placebos signifikant niedrigere Raten von Krankenhausaufenthalten (24% Reduktion), Bildgebung (36% Reduktion) und Strahlentherapie (50% Reduktion) beobachtet. Was das Aufsuchen eines Facharztes und medizinische Eingriffe betraf, zeigte sich ein unbedeutender Trend zu niedrigeren Quoten. Die Raten an ER- und GP-Besuchen und die durchschnittliche LOS pro Krankenhausaufenthalt waren in beiden

Gruppen ähnlich. Die häufigsten Gründe für den Krankenhausaufenthalt waren urogenitale, muskuloskeletale und pulmonale Beschwerden. In einer Sensitivitätsanalyse blieben die Ergebnisse konsistent. (jh) ▲

Autoren: Li T et al.

Korrespondenz: Dr. Sonja V. Sorensen, Evidera, Bethesda, MD, USA; sonja.sorensen@evidera.com

Studie: Medical resource utilization of abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in metastatic castration-naïve prostate cancer: Results from LATITUDE
Quelle: Cancer 2019;125(4):626–632.

Web: [dx.doi.org/10.1002/enrc.31847](https://doi.org/10.1002/enrc.31847)



Aktive Überwachung beim Prostatakarzinom

Höhere Rate an Reklassifizierungen bei Keimbahnmutationen in ATM und/oder BRCA1/2

BALTIMORE (Biermann) – Patienten mit Keimbahnmutationen in den DNA-Reparaturgenen ATM und BRCA1/2 haben ein höheres Risiko, dass bei ihnen ein höhegradiges Prostatakarzinom vorliegt, als beim Beginn ihrer aktiven Überwachung diagnostiziert (Gradreklassifizierung, GR).

Von den in einer US-amerikanischen Studie untersuchten 1211 Patienten erfuhren 289 eine GR;

dies war der Fall bei 11 von 26 Patienten mit Mutationen in einem der 3 Gene und bei 278 von 1185 Patienten ohne solche Mutationen (adjustiertes Hazard Ratio [aHR] 1,96; 95%-Konfidenzintervall [KI] 1,004–3,84; p=0,04).

Eine GR fand statt bei 6 von 11 Trägern von BRCA2-Mutationen und 283 von 1200 Nichtträgern (aHR 2,74 [95%-KI 1,26–5,96; p=0,01].

Die Trägerraten pathogener Mutationen in einem der 3 Gene sowie von BRCA2 allein waren signifikant höher bei den Patienten mit GR (3,8% bzw. 2,1%) als bei jenen ohne (1,6% bzw. 0,5%; p=0,04 bzw. p=0,03).

Die Trägerraten für BRCA2 waren höher bei GR von Gleason Score (GS) 3+3 auf GS $\geq 4+3$ (4,1% vs. 0,7%; p=0,01) vs. GS 3+4 (2,1% vs. 0,6%; p=0,03). (ms) ▲

Autoren: Carter HB et al.

Korrespondenz: hcarte@jhmi.edu

Studie: Germline Mutations in ATM and BRCA1/2 Are Associated with Grade Reclassification in Men on Active Surveillance for Prostate Cancer
Quelle: Eur Urol 2019 May;75(5):743–749.

Web: [dx.doi.org/10.1016/j.euro.2018.09.021](https://doi.org/10.1016/j.euro.2018.09.021)

Kompakt Urologie Inhalt

- **Nierentumore**
Metastasiertes Nierenzellkarzinom
Identifizierung von Biomarkern für Ansprechen auf Nivolumab aufgrund der irRECIST-Kriterien Seite 17
- Maligne Nierentumore*
Lokale Rezidive häufiger nach perkutaner Kryoablation als bei robotergestützter partieller Nephrektomie Seite 18
- Fortgeschrittenes nicht klarzelliges Nierenzellkarzinom*
Cabozantinib besitzt Antitumoraktivität Seite 20
- Gleichzeitige Anwendung von Tyrosinkinase- und Protonenpumpenhemmern*
Sterberisiko unter Krebstherapie ist erhöht Seite 20
- **Prostatakarzinom**
Hinzunahme von Abirateron zur ADT
Geringere Inanspruchnahme medizinischer Ressourcen Seite 17
- Aktive Überwachung*
Höhere Rate an Reklassifizierungen bei Keimbahnmutationen in ATM und/oder BRCA1/2 Seite 17
- Nach definitiver Strahlentherapie*
ADT mit höherem Depressionsrisiko verbunden Seite 18
- Vergleich zu kombinierter Bestrahlung*
Radikale Prostatektomie bei Überleben im Vorteil Seite 18
- mCRPC*
BRCA2-Keimbahnmutationen verschlechtern Therapieerfolg Seite 18
- Prostatektomie bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom*
Benefit durch neoadjuvante Androgenentzugstherapie Seite 20
- Epithelial-mesenchymaler Übergang*
Prometastatische Rolle von Interferon- γ Seite 20
- Outcome unter Abirateron oder Enzalutamid bei mCRPC*
TP53 ist ein besserer Biomarker als das Androgenrezeptor-Gen Seite 21
- Auch bei Prostatektomie*
Statine verringern Risiko für ADT-Einleitung und Tod durch Prostatakarzinom Seite 21
- YouTube-Videos zu Prostatakrebs*
Informationen oft falsch Seite 21
- **Weitere Themen**
Belastungssinkontinenz
TVT-Wirksamkeit bleibt langfristig bestehen Seite 18
- Myelomenigozele*
Korrekter Erfolg bei In-utero-Korrektur Seite 20
- Genexpressionsprofile bei Blasenkrebs*
Sechs molekulare Subtypen Seite 21
- Belastungssinkontinenz*
TOT überlegen zu Burch Seite 21
- **Industrie** Seite 22
- **Termine** Seite 23