

Urologische und Kinderurologische Klinik

Lehrstuhl für Urologie

Adresse

Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533683
Fax: +49 9131 8534851
www.urologie.uk-erlangen.de

Direktor

Prof. Dr. med. Bernd Wullich

Ansprechpartner

Prof. Dr. rer. nat. Helge Taubert
Tel.: +49 9131 8542658
Fax: +49 9131 8523374
helge.taubert@uk-erlangen.de

Struktur der Einrichtung

Professuren: 2
Beschäftigte: 49

- Ärzte: 19
- Wissenschaftler: 4 (davon drittmittelfinanziert: 0)
- Promovierende: 1 (Dr. rer. nat.), 14 (Dr. med.)

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- Urologische Hochschulambulanz und Kinderurologie im UK Erlangen (DIN EN ISO 9001)
- Minimal-invasive Urologie, incl. Robotics (DIN EN ISO 9001)
- Erwachsenen-Nierentransplantation; Zertifiziertes Transplantationszentrum Erlangen-Nürnberg am Universitätsklinikum Erlangen (DIN EN ISO 9001)
- Kinder-Nierentransplantation; Zertifiziertes Kindernierenzentrum (DIN EN ISO 9001)
- Ambulante Uro-Onkologische Therapieeinheit Erlangen (AURONTE)
- Erwachsenenurologie mit Privatambulanz im Malteser Waldkrankenhaus St. Marien
- Studiensekretariat im Malteser Waldkrankenhaus St. Marien
- Zertifiziertes Uroonkologisches Zentrum (Deutsche Krebsgesellschaft)
- Teil des Onkologischen Zentrums (Deutsche Krebsgesellschaft) des Universitätsklinikums Erlangen
- Teil des Comprehensive Cancer Center (CCC) Erlangen-EMN
- Zertifiziertes Kontinenz- und Beckenbodenzentrum
- Europäisches Trainingszentrum Sexualmedizin
- Europäisches Trainingszentrum Kinderurologie

Forschung

Die Forschungsaktivitäten der Urologischen und Kinderurologischen Klinik umfassen sowohl Schwerpunkte der Grundlagen als auch der translationalen urologischen Forschung, wobei hohe Qualitätsmaßstäbe bei der statistischen Auswertung zu Grunde liegen. Unsere Forschung

basiert auf einer gut annotierten Gewebe- und Datenbank und reicht hin bis zur aktiven Teilnahme und Mitgestaltung von europaweiten multizentrischen, EU-geförderten klinischen Studien zur Behandlung von urologischen Tumorpatienten.

Weiterführung und Ausbau einer klinisch annotierten urologischen Tumorgewebekbank

Projektleiter: Prof. Dr. B. Wullich
Fortschritte im Verständnis der Entstehung von malignen Tumoren und die Identifikation neuer und verlässlicher prognostischer Marker setzen molekulare Untersuchungen an großen Kollektiven von Gewebeproben voraus, da die gängigen morphologischen Kriterien nur unzulänglich das Verhalten des Tumors im Einzelfall voraussagen. Daher kommt der systematischen Sammlung von Gewebeproben aus Tumor- und korrespondierendem Normalgewebe ebenso wie von Blut, Serum und anderen Körperflüssigkeiten, wie z. B. Urin, eine zentrale Bedeutung für die translationale Forschung zu. Eine qualitativ hochwertige Gewebekbank setzt eine standardisierte Logistik des Gewebematerials aus dem Operationsaal in die Pathologie ebenso voraus, wie die sorgsame und standardisierte Bearbeitung des Operationspräparates durch erfahrene Pathologen. In enger Kooperation mit dem Pathologischen Institut werden, in die im Rahmen der CCC Biobank bestehende urologische Gewebekbank, systematisch Gewebeproben von allen operierten bösartigen Tumoren aus dem urologischen Organbereich eingebracht. In der Anwendung der dafür notwendigen Standard Operating Procedures (SOP) kooperieren wir wissenschaftlich seit Jahren mit dem Deutschen Prostatakarzinom Konsortium (DPKK) e.V. und haben in der konsequenten Weiterführung ein systematisches klinisches Tumordatenbanking auf dem Boden des hier eingesetzten klinischen Informationssystems aufgebaut. Alle Prozessabläufe berücksichtigen die gesetzlichen, ethischen, technischen und organisatorischen Aspekte des Gewebe- und Datenbankings (Patienteneinwilligung, Datenschutz, SOP und Qualitätsmanagement). Um für zukünftige Herausforderungen des Biobankings gewappnet zu sein, unterstützen wir aktiv die Etablierung einer Fakultäts-umfassenden Biobank-Struktur Central Biobank Erlangen (CeBE). Durch ein universelles broad consent Einwilligungsdokument, verbunden mit einem digitalen Einwilligungsmangement, etabliert vom Institut für Medizininformatik (MIK), einer Aufnahme in das German Biobank Registry und einer Mitgliedschaft im German Biobank Node wird die CeBE als eine national exzellent vernetzte Biomaterialbank etabliert.

Biomarkermuster aus dem Plasma von Prostatakarzinom-Patienten

Projektleiter: Prof. Dr. B. Wullich
Als Mitantragsteller des BMBF-Projekts „Diagnostik mit Biomarker Mustern aus Plasma extra-zellulären Vesikeln (pEV) mit Methoden

der künstlichen Intelligenz (KI)“ (KI-VesD; PI Prof. A. Baur) beteiligen wir uns mit unserer Studienzentrale an der Untersuchung von Plasmaproben aus unserer Klinik, d.h. von Prostatakarzinom-Patienten. Extra-zelluläre Vesikel, die sowohl vom Tumor als auch vom Immunsystem stammen können, transportieren Nukleinsäuren und Proteine, die spezifisch für die Tumor-Wirt-Tumor Antworten sein können. Ziel des Projektes ist es, mit Hilfe von KI-Techniken (Prof. J. Vera) Muster in der Proteinexpression zu erkennen, die diagnostisch und möglicherweise auch prädiktiv genutzt werden können.

Medikamentöse Tumorthherapie, klinische Studien

Projektleiter: Prof. Dr. P.J. Goebell

Die Betreuung und Behandlung von Patienten mit uro-onkologischen Erkrankungen ist integraler Bestandteil des urologischen Fachgebietes und die medikamentöse Tumorthherapie neben der operativen Versorgung eine der entscheidenden Säulen der Kompetenzen tätiger Urologen. Aus diesem Grunde wurde das ambulante uro-onkologische Therapiezentrum Erlangen (AURONTE) gemeinsam von der Urologischen Klinik und der Medizinischen Klinik 5 eingerichtet, um sämtliche Therapien in einer interdisziplinären Besprechung zu entscheiden. Hierdurch ist sichergestellt, dass die Rekrutierung in aktivierte und in geplante Studien allen gemeinsamen Patienten offen steht. Aktuelle klinische Studien beschäftigen sich vor allem mit neuen Therapieoptionen für Patienten, die am Blasenkarzinom, Nierenzellkarzinom oder Prostatakarzinom erkrankt sind. Eine Übersicht aller aktuellen klinischen Studien finden Sie unter: <http://www.urologie.uk-erlangen.de/universitaetsmedizin/studienzentrale/aktuelle-studien/>

- Sunniforcast: papilläres und chromophobes Nierenzellkarzinom: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib
- Cabopoint (F-FR-60000-023): Nierenzellkarzinom: Cabozantinib nach Immuntherapie
- CARAT: Epidemiologisches Register zur Darstellung der Behandlungsrealität und der Therapiemodalitäten beim behandlungsbedürftigen metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom
- PCO: Prostatakarzinom: alle Patienten mit Prostatektomie + mit Active Surveillance
- RhoVac-002: Prostatakarzinom: biochemisches Rezidiv ohne Metastasen nach lokal kurativer Therapie, rPE oder RT.
- Talapro-2: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom: Talazoparib und Enzalutamid.
- Keynote 010: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom: Pembrolizumab + Olaparib nach Docetaxel und AR-gerichteter Therapie

- ARASENS: Hormon-sensitives, metastasiertes Prostatakarzinom: Eine Phase III, randomisierte, Doppel-blind, Placebo-kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von ODM-201 versus Placebo zusätzlich zu ADT und Docetaxel
- Keynote 866: Muskel-invasive Blasenkarzinom-Patienten: perioperative Pembrolizumab + neoadjuvante Chemotherapie vs. Placebo + neoadjuvante Chemotherapie
- CA 045-009: Muskel-invasive Blasenkarzinom-Patienten: neoadjuvant und adjuvant Nivolumab + NKTR-214 vs Nivolumab allein vs. Standard of care
- Niagara: Muskel-invasive Blasenkarzinom-Patienten: Durvalumab + Gemcitabin/Cisplatin neoadjuvant anschließend Durvalumab adjuvant
- Titan: Muskel-invasive Blasenkarzinom-Patienten: Nach Platin-basierter Chemotherapie Nivolumab mit möglichem Ipilumab Boost.
- Thor: Muskel-invasive Blasenkarzinom-Patienten: Nach Platin-basierter Chemotherapie Erdafitinib vs. Vinflunin oder Docetaxel oder Pembrolizumab bei Nachweis einer FGFR-Genmutation.
- Keynote 361: A Phase III Randomized, Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab with or without Platinum-Based Combination Chemotherapy versus Chemotherapy in Subjects with Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma
- STRONG: An Open-Label, Multi-Centre, Safety Study of Fixed-Dose Durvalumab + Tremelimumab Combination Therapy or Durvalumab Monotherapy in Advanced Solid Malignancies
- UroFollow: Marker-gestützte Nachsorge von Patienten mit nicht-muskelinvasiven low/intermediate-risk Harnblasentumoren

Evidenzbasierte Medizin

Projektleiter: PD Dr. F. Kunath

Die evidenzbasierte Medizin steht im Mittelpunkt der Forschungsprojekte. Es ist das Ziel, die verfügbare wissenschaftliche Evidenz in der Urologie zu erfassen, systematisch zu analysieren, zu interpretieren und allen zur Verfügung zu stellen, um den Wissenstransfer aus der klinischen Forschung in die tägliche Praxis zu verbessern. Die Forschungsprojekte erfolgen in enger Zusammenarbeit mit UroEvidence, dem Wissenstransferzentrum der Deutschen Gesellschaft für Urologie und in Kooperation mit Cochrane Urology der Cochrane Collaboration. Es konnten bereits mehrere systematische Übersichtsarbeiten, Cochrane Reviews und deutschsprachige Zusammenfassungen erstellt werden.

Tumorgenetische Forschung mit Schwerpunkt Biomarkeridentifizierung

Projektleiter: PD Dr. S. Wach

Die Identifikation und Charakterisierung der spezifischen biologischen Eigenschaften des Prostatakarzinoms, aber auch anderer bösartiger Tumore wie dem Nierenzellkarzinom stehen im Mittelpunkt der Forschungsprojekte. Durch langjährige Arbeiten an primären Gewebeproben aus der CCC Biobank konnten wir eine Reihe von Proteinen und RNAs identifizieren, welche als vielversprechende Biomarker angesehen werden können. Dieses Wissen wird nun auf experimentelle diagnostische Fragestellungen übertragen. Dies verknüpfen wir mit den Vorteilen einer nicht-invasiven Probenentnahme, indem wir

Protein- oder RNA-basierte Biomarker gezielt im Blutserum nachweisen. Allen Patienten mit einem Prostatakarzinom, welche nach klinischen Gesichtspunkten für eine kurative Prostatektomie geeignet sind, wird in der Urologischen Klinik neben der offenen Operation die Möglichkeit einer Roboter-assistierten Prostatektomie mit dem da Vinci® System angeboten. Hier wird die klinische Patientenversorgung begleitend durch ein experimentelles Therapie-Monitoring unterstützt. Tumor-assoziierte Biomarker werden sowohl vor der Operation als auch zu den regelmäßigen Nachsorgeterminen im Blutserum analysiert. Einige ausgewählte, vielversprechende Biomarker wurden bereits erfolgreich als Zielstrukturen in experimentellen Therapieversuchen im Tiermodell validiert.

Multifaktorielle Modelle in der Uro-Tumorpathologie

Projektleiter: Prof. Dr. H. Taubert

In Kooperation mit dem Pathologischen Institute und dem Tumorzentrum Erlangen werden verschiedene klinische (z. B. TNM-Stadium, Alter, Geschlecht), tumorbiologische (z. B. Hypoxie, Zellursprung/lineage) und molekulare Parameter auf RNA und Proteinebene (z. B. Stammzell-assoziierte Faktoren, neue Biomarker) erfasst bzw. bestimmt und nachfolgend in multifaktoriellen Modellen hinsichtlich ihrer Relevanz für das Entstehen, den Krankheitsverlauf und das Überleben der urologischen Tumorpatienten untersucht. Ziel ist es, den klinisch tätigen Arzt bei der Identifizierung, Therapiestratifizierung und beim Therapiemonitoring von urologischen Tumorpatienten zu unterstützen und generelle molekulare Grundlagen urologischer Tumoren weiter aufzudecken.

Mikro-RNA assoziierte Regulation von Genexpressionen in urologischen Tumoren

Projektleiter: Prof. Dr. H. Taubert

Im Rahmen eines laufenden DFG-Projekts „MicroRNA mediated regulation of key components of the Mediator Complex (MED) and its functional role in CRPC“ (TA 145/17-1) untersuchen wir, welche mikroRNAs die Transkriptionsregulation durch den Mediator Komplex (MED) beeinflussen und welche funktionelle Rolle diese mikroRNAs im kastrationsresistenten Prostatakarzinom spielen. Es handelt sich hierbei um ein DFG-Kooperationsprojekt mit der Universität Leipzig (Prof. A. Aigner) und der Universität Innsbruck (Prof. Z. Culig). In in vitro (Zelllinien) und in vivo Versuchen (Maus- und PDX-Modelle) sollen die identifizierten mikroRNAs hinsichtlich ihres Einflusses auf das Tumor(zell)wachstum und die Sensitivierung für Anti-Androgentherapien untersucht werden. Weiterhin soll in Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie Erlangen (Prof. A. Hartmann/Dr. M. Eckstein) durch immunhistochemische Nachweise die klinische Relevanz der mikroRNAs und von Komponenten des MED-Komplexes für die Prognose von Prostatakarzinom-Patienten analysiert werden.

Lehre

Im Rahmen der Ringvorlesung Notfallmedizin sowie der allgemeinen sowie speziellen urologischen Vorlesungen werden Studierende der Humanmedizin ausgebildet. Weiterhin absolvieren die Studierenden das Blockpraktikum an der Urologischen Universitätsklinik oder an einem der angeschlossenen Lehrkrankenhäuser. In der Urologischen und Kinderurologischen Klinik

findet die volle Weiterbildung zum Facharzt für Urologie statt, und es werden Fortbildungsinhalte zum Erwerb der Zusatzweiterbildung ‚Medikamentöse Tumortherapie‘ und der Fachkunde ‚Urologische Röntgendiagnostik‘ angeboten. Zur Aus- und Weiterbildung stehen Modelle zur Verfügung, an denen einfache invasive Prozeduren und operative Techniken erlernt und vertieft werden können. Dies sind unter anderem Patientensimulatoren zum Erlernen von sterilen Katheterisierungstechniken sowie ein Laparoskopietrainer einschließlich eines Simulators am da Vinci®-Operationssystem zum Erlernen minimal-invasiver Operationstechniken. Weiterhin werden Praktika der Grund- und Spezialtechniken der Molekularen Urologie angeboten. Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Wach S, Taubert H, Cronauer M. Role of androgen receptor splice variants, their clinical relevance and treatment options. *World J Urol.* 2020 Mar;38(3):647-656.

König P, Eckstein M, Jung R, ..., Lieb V. Expression of AR-V7 (Androgen Receptor Variant 7) Protein in Granular Cytoplasmic Structures Is an Independent Prognostic Factor in Prostate Cancer Patients. *Cancers.* 2020 Sep 16;12(9):2639.

Wach S, Brandl M, Borchardt H, ..., Aigner A. Exploring the MIR143-UPAR Axis for the Inhibition of Human Prostate Cancer Cells In Vitro and In Vivo. *Mol. Ther. Nucl. Acids.* 2019 Jun 7;16: 272-283.

Goebell PJ, Ivanyi P, Bedke J, ..., Gruenwald V. Consensus paper: current state of first- and second-line therapy in advanced clear-cell renal cell carcinoma. *Future Oncol.* 2020 Oct;16(29):2307-2328.

Kahlmeyer A, Stöhr CG, Hartmann A, Goebell PJ..., Erlmeier F. Expression of PD-1 and CTLA-4 Are Negative Prognostic Markers in Renal Cell Carcinoma. *J Clin Med.* 2019 May 24;8(5):743.

Sathianathan NJ, Oestreich MC, Brown SJ, ..., Kunath F. Abiraterone acetate in combination with androgen deprivation therapy compared to androgen deprivation therapy only for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Dec 12;12:CD013245.

Kunath F, Jensen K, Pinart M, ..., Dahm P. Early versus deferred standard androgen suppression therapy for advanced hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jun 11;6(6):CD003506.

Sikic D, Eckstein M, Wirtz RM, ..., Wullich B, Erben P. FOXA1 Gene Expression for Defining Molecular Subtypes of Muscle-Invasive Bladder Cancer after Radical Cystectomy. *J Clin Med.* 2020 Apr 2;9(4):994.

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. Henrik Grönberg, Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institute, Stockholm, Schweden,

Prof. Dr. Lars Dyrskjot, Department of Molecular Medicine, Århus University Hospital, Århus, Dänemark,

Dr. Boje Nielsen, Molecular Histology, Bioneer A/S, Hørsholm, Dänemark,

Prof. Dr. Zoran Culig, Universitätsklinik für Urologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich