

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Wirksamkeit und Sicherheit der
kontinuierlichen Dosierung von
Sunitinib beim zytokinrefraktären
metastasierten Nierenzellkarzinom**

Roigas J, Peschel C, Srinivas S
Escudier B

*Journal für Urologie und
Urogynäkologie 2009; 16 (2)
(Ausgabe für Österreich), 24-28*
*Journal für Urologie und
Urogynäkologie 2009; 16 (2)
(Ausgabe für Schweiz), 14-17*

Indexed in Scopus

Member of the



Homepage:

www.kup.at/urologie

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Wirksamkeit und Sicherheit der kontinuierlichen Dosierung von Sunitinib beim zytokinrefraktären metastasierten Nierenzellkarzinom

J. Roigas¹, C. Peschel², S. Srinivas³, B. Escudier⁴

Kurzfassung: Der Multityrosinkinaseinhibitor (TKI) Sunitinib hat in einer prospektiv randomisierten Zulassungsstudie gegenüber der bisherigen Therapie mit Interferon-alpha Überlegenheit in Bezug auf die Ansprechrate und das progressionsfreie Überleben gezeigt und wurde auf dieser Basis in den USA und Europa für die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms zugelassen. Die orale Therapie mit Sunitinib erfolgt mit 50 mg täglich in einem diskontinuierlichen Schema (4 Wochen Therapie, 2 Wochen Pause). In dieser prospektiv randomisierten Phase-II-Studie wurde die kontinuierliche Therapie mit 37,5 mg Sunitinib als morgendliche (MG) versus abendliche Gabe (AG) bei Patienten mit zytokinrefraktärem metastasiertem Nierenzellkarzinom (mNZK) geprüft. Primärer Endpunkt der Studie war die Rate an objektiven Remissionen (ORR), sekundäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS) und die Rate an unerwünschten Ereignissen (UE).

Es wurden insgesamt 107 Patienten (MG, n = 54, AG, n = 53) in die Studie aufgenommen, die mediane Therapiedauer betrug 9,0 Monate (0,5 bis 23,5 Monate).

Die häufigsten UE ≥ 3 . Grades waren Fatigue (16 %), Diarrhoe (11 %), Hypertonie (11 %) und Hand-Fuß-Syndrom (9 %). Die Rate an objektiven Remissionen lag bei 21 %, ein klinischer

Benefit von mehr als 6 Monaten wurde bei 53 % der Patienten beobachtet. Das mediane PFS lag bei 8,3 Monaten (95 % CI 6,5–8,8 Monate). Es gab keine Unterschiede zwischen beiden Therapiegruppen (MG versus AG) in Bezug auf die Nebenwirkungsrate, die Remissionsrate und das PFS. Die Therapie mit 37,5 mg Sunitinib im kontinuierlichen Behandlungsschema ist gut verträglich und weist retrospektiv bei einer verringerten Rate an objektiven Remissionen ein identisches PFS im Vergleich zum intermittierenden 4/2-Therapieschema auf. Die Bedeutung des kontinuierlichen Schemas sollte in weiteren Studien, z. B. in Kombinationsstudien und Dosis-Wirkungsuntersuchungen, geprüft werden.

Abstract: Efficacy and Toxicity of continuous dosing of sunitinib in cytokine-refractory renal cancer.

The multi-tyrosinkinase-inhibitor sunitinib has shown priority versus interferon-alpha in a prospective randomized trial in terms of the rate of objective remissions (ORR) and progression-free survival (PFS) and has been approved in the US and Europe for the treatment of metastatic renal cell cancer (mRCC). Oral treatment with 50 mg sunitinib daily takes place in a discontinuous schedule with 4 weeks on and 2 weeks off therapy. In this prospectively randomized trial continuous dosing with 37.5 mg sunitinib

was tested, comparing the morning dose versus the evening dose. Primary end point of the study was the rate of objective remissions, secondary endpoints were the PFS and the frequency of adverse events (AE).

Overall, 107 patients were enrolled into the study (morning dose, n = 54; evening dose, n = 53). Median duration of therapy was 9.0 months (0.5 to 23.5 months). Most common \geq grade 3 AE were fatigue (16 %), diarrhoea (11 %), hypertension (11 %), and hand-foot-syndrome (9 %). Objective remissions were seen in 21 % of the patients, clinical benefit over 6 months was observed in 53 % of the patients. Median PFS was 8.3 months (95 % CI 6.5–8.8 months). There were no differences between the treatment arms (morning versus evening dose) with side effects, ORR and PFS.

Treatment with 37.5 mg Sunitinib with the continuous schedule is well tolerated. A reduced rate of objective remissions and a similar PFS have retrospectively been observed compared to the intermittent on/off therapeutic regimen with 50 mg Sunitinib. The role of continuous dosing with 37.5 mg should be further investigated as for example in combination trials and exposure-response-analyses. **J Urol Urogynäkol 2009; 16 (2): 24–8.**

■ Einleitung

Weltweit erkranken pro Jahr ca. 200.000 Patienten an einem Nierenzellkarzinom, die jährliche Mortalitätsrate beträgt ca. 100.000 Patienten. In Deutschland sind etwa 15.000 Patienten pro Jahr von der Erkrankung betroffen [1]. Die Therapie des metastasierten NZK stellt eine klinische Herausforderung dar, da sich die konventionellen Säulen der Krebstherapie, die Chemo-, Bestrahlungs- und Hormontherapie, bisher als unwirksam erwiesen haben. In den letzten 20 Jahren war die Immuntherapie mit den Zytokinen Interleukin-2 und Interferon-alpha als jeweilige Monotherapie oder in Kombinations-schemata die Therapie der Wahl. Das zunehmende Verständnis molekularer Zusammenhänge führte in den letzten Jahren zur Entwicklung und zum klinischen Einsatz neuer Substanzen der sogenannten zielgerichteten Therapie.

Aus der ¹Klinik für Urologie, Vivantes Klinikum Am Urban, Berlin, ²Klinikum rechts der Isar, TUM, III. Medizinische Klinik, München, ³Division of Oncology, Stanford University School of Medicine, Stanford, Kalifornien, USA, und ⁴Institut Gustave Roussy, Service d'Immunothérapie, Villejuif, Frankreich

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Jan Roigas, Klinik für Urologie, Vivantes-Klinikum Am Urban, Dieffenbachstrasse 1, D-10967 Berlin, E-Mail: jan.roigas@vivantes.de

Für die Anwendung dieses neuen Therapieansatzes gibt es beim Nierenzellkarzinom eine wissenschaftliche Rationale. Der häufigste histologische Subtyp, das klarzellige Nierenzellkarzinom, weist in etwa 80 % eine Mutation des sogenannten von-Hippel-Lindau-Gens auf. Diese genetische Veränderung führt zu einer verstärkten Angiogenese und Zellproliferation im Primärtumor bzw. in Metastasen. Der Wirkungsmechanismus der neuen Substanzen besteht in der Hemmung dieser zellulären Prozesse. Dabei besteht die besondere Bedeutung einiger dieser Wirkstoffe in der gleichzeitigen Inhibition mehrerer molekularer Zielstrukturen („multi-targeting“).

Derzeit stehen in Deutschland für die Therapie des metastasierten NZK prinzipiell vier neue Substanzen zur Verfügung. Sunitinib (Sutent[®]) und Sorafenib (Nexavar[®]) hemmen u. a. die Phosphorylierung der zytoplasmatischen, rezeptorständigen Tyrosinkinase der VEGF- und PDGF-Rezeptoren und blockieren somit die Signaltransduktion dieser Wachstumsfaktoren. Temeosolimus (Torisel[®]) führt über die Inhibition der mTOR-Kinase durch Blockade von Transkriptionsfaktoren zur Zellzyklushemmung. Bevacizumab (Avastin[®]) hemmt als anti-VEGF-Antikörper die Angiogenese und verhindert da-

durch die Tumorzellproliferation und das Wachstum von Metastasen.

Sunitinib wurde in einer randomisierten Phase-III-Zulassungsstudie bei 750 Patienten mit gutem bis intermediärem Risikoprofil nach Motzer gegen den bisherigen Standard mit IFN- α verglichen und hat, bezogen auf die Ansprechrate (31 % versus 6 %), das PFS (11 Monate versus 5 Monate) und die Lebensqualität im Vergleich zur Standardtherapie Überlegenheit gezeigt [2, 3]. Bezüglich des Gesamtüberlebens zeichnete sich ein Trend zugunsten von Sunitinib ab, der jedoch noch nicht statistisch signifikant war. Auf Grund dieser und weiterer Phase-II-Daten zur Zweitlinientherapie wurde Sunitinib als Standardtherapie für die Behandlung des metastasierten NZK in den USA, Deutschland und anderen europäischen Ländern zugelassen.

In den bisherigen Studien erfolgte die orale Gabe von Sunitinib mit jeweils 50 mg täglich in einem diskontinuierlichen Therapieschema mit 4 Wochen Therapie gefolgt von 2 Wochen Pause pro Zyklus (4/2-Schema). In dieser prospektiv randomisierten Phase-II-Studie wurde die kontinuierliche Therapie mit 37,5 mg Sunitinib als morgendliche (MG) versus abendliche Gabe (AG) beim zytokinrefraktären metastasierten NZK in der Zweitliniensituation geprüft.

■ Patienten und Methoden

Insgesamt wurden 107 Patienten in das Protokoll rekrutiert, 54 Patienten wurden in den Arm mit morgendlicher Applikation und 53 Patienten in den Arm der abendlichen Applikation im Verhältnis 1:1 randomisiert. Primärer Endpunkt der Studie war die Rate an objektiven Remissionen (ORR), sekundäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS) und die Rate an unerwünschten Ereignissen (UE).

Laut Protokoll bestand die Möglichkeit, bei schlechter Verträglichkeit der kontinuierlichen Gabe von 37,5 mg Sunitinib eine Dosisreduktion auf 25 mg vorzunehmen. Alternativ war bei guter Verträglichkeit eine Dosissteigerung auf 50 mg möglich. Die Beurteilung des Tumoransprechens erfolgte nach RECIST-Kriterien. Die Patienten wurden prinzipiell bis zum Nachweis einer Progression, dem Auftreten relevanter Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch zwangen, oder dem Entzug der Einverständniserklärung behandelt.

Das mittlere Alter der Patienten lag bei 59 Jahren, 88 männliche und 19 weibliche Patienten wurden eingeschlossen. Bei 100 von 107 Patienten (93 %) lag ein Zustand nach Tumor-nephrektomie vor. Alle Patienten wiesen eine Progression der Erkrankung nach einer Zytokin-basierten Immuntherapie anhand messbarer Metastasen auf.

Eine Interferon-alpha-basierte Immuntherapie hatten 61 %, ein Interleukin-2-basiertes Therapieschema 11 % und eine Zytokin-kombination 28 % der Patienten als Erstlinientherapie erhalten. Bei 97 Patienten (91 %) lag eine überwiegend klarzellige Histologie des Primärtumors vor. Ein ECOG-Performance-Status von 0 lag bei 61 Patienten (57 %), ein ECOG 1 bei 45 Patienten (42 %) und ein ECOG > 1 bei einem Patienten vor. Zwölf Patienten (11 %) wiesen eine Metastasen-

lokalisierung auf, bei 36 Patienten (34 %) waren zwei und bei immerhin 58 Patienten (54 %) drei oder mehr Metastasen-lokalisierungen bekannt. Pulmonale Metastasen traten in 81 % auf, gefolgt von Lymphknotenmetastasen mit 60 %, Skelettmetastasen in 40 % und Lebermetastasen in 20 %.

Unter Therapie erfolgte eine Analyse der gesundheitsassoziierten Lebensqualität anhand des FACIT-Fatigue-Scores und des EQ-5D-Scores.

■ Ergebnisse

Therapieverlauf

Die mediane Therapiedauer für alle Patienten betrug 9,0 Monate (0,5 bis 23,5 Monate). Die mediane Dosis lag bei 37,5 mg Sunitinib täglich (25,4 bis 48,8 mg). Bei 30 Patienten war eine Dosisescalation auf 50 mg möglich, die mediane Therapiedauer betrug dann 3,0 Monate bei Patienten mit morgendlicher Gabe und 3,5 Wochen für Patienten mit abendlicher Gabe (nicht signifikant). Bei 53 Patienten war eine Dosisreduktion notwendig. Insgesamt kam es bei 74 Patienten (69 %) zu zeitweiligen Therapieunterbrechungen. Bei 13 (12 %) Patienten erfolgte ein Abbruch wegen therapeutischer UE. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen traten nicht auf.

Nebenwirkungen

Insgesamt wurde die Therapie unabhängig vom Zeitpunkt der Einnahme gut toleriert. Es traten für Sunitinib typische Nebenwirkungen als Grad 3-therapieassoziierte UE in der gesamten Patientengruppe auf: Asthenie/Fatigue 16 %, Diarrhoe 11 %, Hypertonie 11 % und Hand-Fuß-Syndrom 9 %. Asthenie/Fatigue und Diarrhoe traten vermehrt in der Patientengruppe mit der abendlichen Gabe von Sunitinib auf. Darüber hinaus traten vier Grad 4-therapieassoziierte UE (Anämie, Schwindel, Dehydratation, hämorrhagische Gastritis) sowie ein Grad 5-UE (akute myeloische Leukämie) auf.

Wirksamkeit

Die ORR nach RECIST-Kriterien ist in Tabelle 1 dargestellt. Es wiesen 57 Patienten (53 %) einen klinischen Benefit (CR + PR + SD) von über einem halben Jahr auf. Das mediane PFS ist in Abbildung 1 dargestellt und lag bei 8,3 Monaten (95 % CI 6,5–8,8 Monate). Der Median für das Gesamtüberleben war zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht erreicht, die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 18 Monaten betrug 59 % (nicht dargestellt).

Tabelle 1: Bestes Ansprechen nach RECIST-Kriterien für alle Patienten

Bestes Ansprechen, n [%]	Sunitinib (n = 107)
CR	—
PR	23 (21)
SD	64 (60)
SD > 3 Monate	51 (48)
SD > 6 Monate	34 (32)
klinischer Benefit*	57 (53)
PD	16 (15)
Nicht beurteilbar / fehlende Daten	4 (4)

* – klinischer Benefit definiert als CR + PR + [SD > 6 Monate]

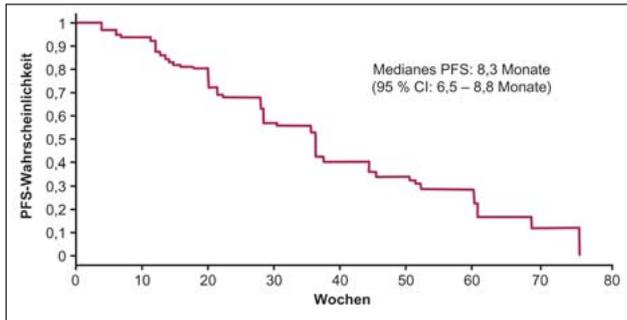


Abbildung 1: Medianes PFS für alle Patienten (n=107) (nach [4]).

Lebensqualität

Die Analyse der gesundheitsassoziierten Lebensqualität anhand des FACIT-Fatigue-Scores und des EQ-5D-Scores zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen der morgendlichen und der abendlichen Gabe von Sunitinib.

Diskussion

Der Multityrosinkinaseinhibitor Sunitinib ist in Deutschland für die Erst- und Zweitlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms in der Dosierung von 50 mg pro Tag über 4 Wochen mit einer anschließenden Pause von 2 Wochen (intermittierendes 4/2-Schema bzw. 4-weeks on/2-weeks off) als einem Therapiezyklus zugelassen. In dieser Studie wurde die kontinuierliche Dosierung von Sunitinib mit 37,5 mg täglich geprüft. Dabei wurde die morgendliche der abendlichen Gabe gegenüber gestellt und in Bezug auf das Auftreten von Nebenwirkungen und der Lebensqualität der Patienten untersucht. Weiterhin waren die Rate an objektiven Remissionen und das PFS primärer bzw. sekundärer Endpunkt der Studie.

Es ist eine entscheidende Beobachtung, dass die kontinuierliche Therapie im retrospektiven Vergleich mit dem 4/2-Schema in der Zweitliniensituation zu einer verringerten Rate an

Tabelle 2: Bestes Ansprechen nach RECIST-Kriterien und PFS für die kontinuierliche Dosierung und eine retrospektive Vergleichsgruppe von n = 105 Patienten in der Zweitlinientherapie mit 50 mg Sunitinib im 4/2-Schema (adaptiert nach [4]).

Bestes Ansprechen, n [%]	Sunitinib 37,5 mg/d kontinuierlich n = 107	Sunitinib 50 mg/d 4/2-Schema n = 105
OR	23 (21)	51 (49)
SD	64 (60)	29 (28)
Klinischer Benefit	86 (80)	80 (76)
Medianes PFS [Monate]	8,3	8,3

objektiven (partiellen) Remissionen bei vergleichbarem PFS führt (siehe Abbildung 2 und Tabelle 2) [4]. Die kontinuierliche Therapie wies ein akzeptables Sicherheitsprofil auf und es gab keine wesentlichen Unterschiede zwischen morgendlicher und abendlicher Gabe bezüglich Nebenwirkungen und gesundheitsassoziierten Lebensqualität. Es erscheint damit unerheblich, ob Patienten Sunitinib in der 37,5 mg Dosierung morgens oder abends einnehmen. Auf der Basis dieser Daten kann formal geschlussfolgert werden, dass sich mit der kontinuierlichen Dosierung die Flexibilität im klinischen Umgang mit Sunitinib erhöht. Es wird sich zeigen, inwieweit diese Therapieform in zukünftigen Studien, z.B. auch im Rahmen von Kombinationen, von Bedeutung sein wird. Im klinischen Alltag sollte Sunitinib zulassungskonform im intermittierenden 4/2-Schema mit 50 mg täglich zur Abwendung kommen. Auch in diesem Schema sind bei Bedarf Dosisreduktionen auf 37,5 mg täglich möglich. Wenn das Ausmaß oder das Spektrum von Nebenwirkungen eine Dosisreduktion notwendig machen, erscheint die Einhaltung des 4/2-Schema mit Therapiepausen zusätzlich von Nutzen, um dem Patienten Erholungsphasen zu garantieren.

Als häufigste allgemeine und \geq Grad 3 therapieassoziierte Nebenwirkungen unter Sunitinib wurden Fatigue, Diarrhoe,

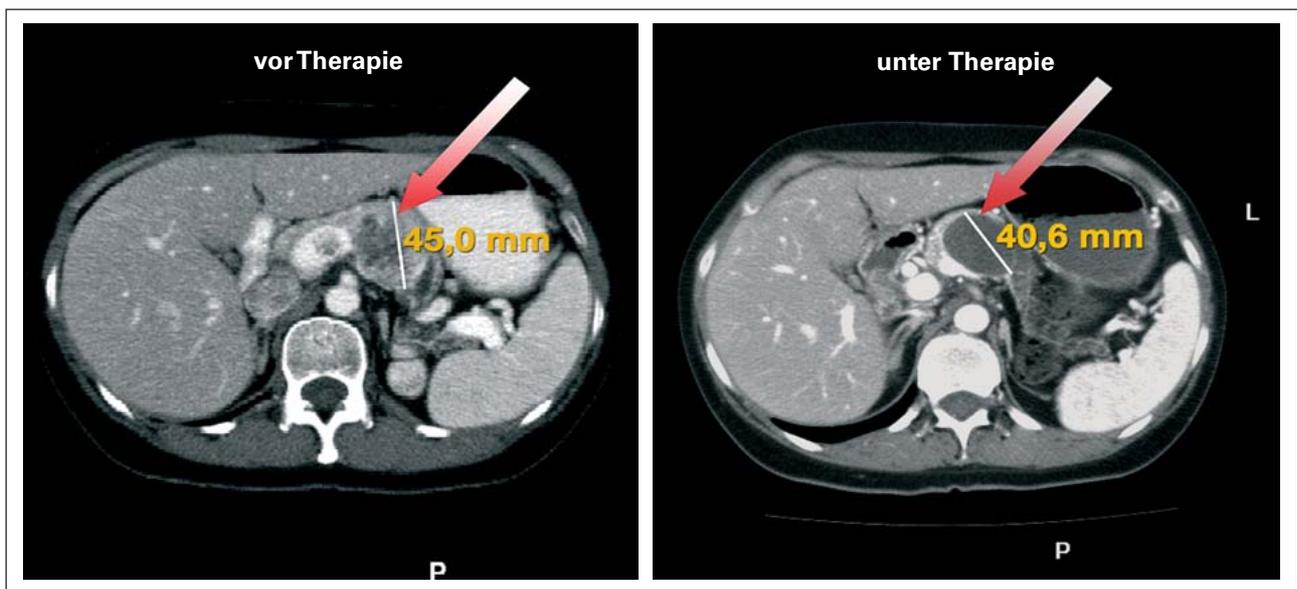


Abbildung 2: Darstellung einer Pankreasmetastase bei einer 49-jährigen Patientin, die mit 37,5 mg Sunitinib im kontinuierlichen Schema behandelt wurde. Es zeigt sich kaum eine Größenreduktion der Metastase, obwohl die Raumforderung unter Therapie den inhomogenen Charakter verliert und inaktiviert erscheint. Diese Befunde sind typisch unter der Therapie mit Multityrosinkinaseinhibitoren wie Sunitinib.

Hypertonie und das Hand-Fuss-Syndrom beobachtet [3, 5]. Wie in Tabelle 3 gezeigt, unterschieden sich das kontinuierliche und das intermittierende Schema auch hier kaum voneinander.

Eine Progredienz der Tumorerkrankung in der zweiwöchigen Therapiepause, die sich z. B. in einer Zunahme von Schmerzen äußern kann, ist vereinzelt bei gastrointestinalen Stromatumoren beobachtet worden. Beim Nierenzellkarzinom mit seiner vergleichsweise geringeren Wachstumsgeschwindigkeit erscheint dieses Phänomen aus Sicht der Autoren bis auf seltene Ausnahmen klinisch unbedeutend.

Untersuchungen von Houk et al. anhand von Dosis-Wirkungsbeziehungen konnten zeigen, dass sich die Wahrscheinlichkeit einer Tumorgrößenreduktion nach 6wöchiger bzw. 12monatiger Therapie mit Sunitinib im Vergleich von kontinuierlichem und intermittierendem Schema nicht voneinander unterscheidet. Dies wird zusätzlich untermauert durch die Tatsache, dass sich die Kumulativdosen von kontinuierlichem und intermittierendem Therapieschema pro Zyklus nur geringfügig voneinander unterscheiden (1575 mg versus 1400 mg). Andererseits weisen die Untersuchungen der Arbeitsgruppe jedoch darauf hin, dass eine höhere tägliche mittlere Dosierung positiv mit dem Erzielen objektiver Remissionen korreliert [6].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die kontinuierliche Dosierung von Sunitinib eine interessante therapeutische Alternative darstellt. Weitere Untersuchungen, insbe-

sondere der Pharmakodynamik bzw. -kinetik in Bezug zu klinischen Daten scheinen notwendig, um die Bedeutung verschiedener Dosierungen und Applikationsschemata von Sunitinib beurteilen zu können.

■ Relevanz für die Praxis

Mit der kontinuierlichen Dosierung von 37,5 mg Sunitinib können klinische Remissionen und Stabilisierungen erzielt werden, der klinische Benefit liegt bei ca. 50 %, die Therapie ist gut verträglich. Dabei ist der Zeitpunkt der Einnahme (morgens versus abends) unerheblich. Die kontinuierliche Dosierung stellt eine mögliche Alternative für Patienten mit Dosisreduktionen dar und wird in der Zukunft ggf. bei Kombinationstherapien von Bedeutung sein.

Literatur:

1. Robert Koch Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.). Krebs in Deutschland 2003–2004. Häufigkeiten und Trends. 6. überarbeitete Auflage. Berlin, 2008.
2. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 289–96.
3. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115–24.
4. Srinivas S, Roigas J, Gillessen S, Harmenberg U, De Mulder PH, Fountzilas G, Vogelzang N, Peschel C, Flodgren P, Escudier B. Continuous daily administration of sunitinib in patients (pts) with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Update results. ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. *J Clin Oncol* 2007; (Suppl 18S) 25: 5040.
5. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, Curti BD, George DJ, Hudes GR, Redman BG, Margolin KA, Merchan JR, Wilding G, Ginsberg MS, Bacik J, Kim ST, Baum CM, Michaelson MD. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295: 2516–24.
6. Houk BE, Bello CL, Michaelson MD, Bukowski RM, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Motzer RJ. Exposure-response of sunitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): A population pharmacokinetic/pharmacodynamic (PKPD) approach. ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. *J Clin Oncol* 2007; 25 (18S): 5027.

Tabelle 3: Vergleich Grad 3-therapieassoziiierter und hämatologischer UE für die kontinuierliche Dosierung mit 37,5 mg und eine retrospektive Vergleichsgruppe von n = 106 Patienten in der Zweitlinientherapie mit 50 mg Sunitinib im 4/2-Schema. Es fallen eine höhere Rate an Diarrhoe bei kontinuierlicher Gabe und eine höhere Neutropenierate beim 4/2-Schema auf.

Grad 3 UE n [%]	Sunitinib 37,5 mg/d kontinuierlich n = 107	Sunitinib 50 mg/d 4/2-Schema n = 105
Fatigue	17 (16)	12 (11)
Diarrhoe	12 (11)	3 (3)
Hand-Fuß-Syndrom	10 (9)	7 (7)
Stomatitis	4 (4)	5 (5)
Hämatologische UE n [%]		
Neutropenie	7 (7)	15 (14)
Thrombozytopenie	4 (4)	5 (5)
Anämie	4 (4)	5 (5)

* – nach Motzer et al. [5]

Prof. Dr. med. Jan Roigas

Geboren 1965 in Potsdam. 1986 bis 1992 Studium der Humanmedizin an der Humboldt-Universität zu Berlin. 1992 bis 1999 Facharzt Ausbildung an der Klinik für Urologie, Campus Mitte, Charité, Berlin. 1994 Promotion im Fachgebiet Labormedizin und Pathologische Biochemie. 1995 bis 1996 Forschungsstipendium in den USA, University of New Mexico in Albuquerque. 1999 Facharzt für Urologie. 2002 Habilitation und *Venia legendi* für das Fach Urologie. 2006 Hans-Schildbach-Professur an der Klinik für Urologie der Charité, Campus Mitte, Berlin. Seit März 2008 Leitung der Klinik für Urologie, Vivantes-Klinika Am Urban und Im Friedenshain. Klinische Schwerpunkte: laparoskopische und offene operative Onkourologie, plastisch-rekonstruktive Urologie, Kinderurologie, Nierentransplantation, medikamentöse Tumorthherapie.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)