

# UROLOGISCHE KLINIK

## LEHRSTUHL FÜR UROLOGIE

UNIV.-PROF. DR. MED. AXEL HEIDENREICH

**ANZAHL DER PLANSTELLEN FÜR WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER: 16,5**

**ANZAHL ALLER DRITTMITTELFINANZIERTEN MITARBEITER: 7 WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER, 3 NICHT WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER**

### DRITTMITTELAUSGABEN (EINSCHLIEßLICH ALTPROJEKTEN):

	Ausgaben 2013 laut Verwaltung
DFG	
BMBF	249.486 €
EU	
Land	
Stiftungen mit peer-review-System	2.480 €
Sonstige öffentliche Zuwender	
<b>Summe begutachtete externe Drittmittel</b>	<b>251.966 €</b>

	Ausgaben 2013 laut Verwaltung
Stiftungen ohne peer-review-System	
Industrie	213.470 €
Fördervereine	
Freie Mittel	83.557 €
<b>Summe nicht begutachtete externe Drittmittel</b>	<b>297.027 €</b>

	Ausgaben 2013 laut Verwaltung
IZKF	
START	
<b>Summe interne Drittmittel</b>	<b>0 €</b>

<b>Gesamtsumme externe Drittmittel</b>	<b>548.993 €</b>
<b>Gesamtsumme interne Drittmittel</b>	<b>0 €</b>

### PUBLIKATIONEN:

	Anzahl	Σ IF ungew.	Σ IF gew. nach Autoren
In WoS/Medline gelistete Originalarbeiten, Reviews, Editorials	25	198,371	136,911
<u>Nicht</u> gelistete Originalarbeiten, Reviews, Editorials			
Beiträge in Lehr-/Handbüchern, Monographien			
<b>Gesamtsumme</b>	<b>25</b>	<b>198,371</b>	<b>136,911</b>

## 1. FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

### Prostatakarzinom:

Im Rahmen des Schwerpunktes Onkologie wird das Prostatakarzinom unter den Gesichtspunkten der lokalen Tumorausbreitung und der Metastasierung interdisziplinär mit dem Institut für Pathologie und der Klinik für Radiodiagnostik bearbeitet.

Es wurde der Klinik für Urologie ein Forschungsprojekt von der DFG in Höhe von 1.96 Mio. € mit dem Titel „Prospektiv randomisierte klinische Phase-III Studie zur limitierten versus extendierten pelvinen Lymphadenektomie beim Prostatakarzinom intermediären und hohen Progressionsrisikos“ genehmigt. Ziel des Forschungsprojektes ist es zu überprüfen, ob das tumorspezifische 10-Jahresüberleben durch die Art der pelvinen Lymphadenektomie um 10% verbessert werden kann. Zudem werden im Rahmen der Studie molekulare Progressionsmarker durch Tissue Microarrays in Bezug auf die Vorhersage einer lymphonodulären sowie systemische Metastasierung analysiert. Es erfolgen eine Vielzahl von Untersuchungen zur Qualität der radikalen Prostatektomie und der pathohistologischen Aufarbeitung der Befunde durch

entsprechende Referenzpathologie, -radiologie und eine Referenz – Nuklearmedizin. Es werden insgesamt 1250 Patienten in die beiden Studienarme randomisiert. Derzeit sind bereits über 400 Patienten randomisiert.

Ein weiteres Studienprojekt, das mit 500.000,- € gefördert wird, evaluiert den Stellenwert der neoadjuvanten Chemotherapie mit Cabazitaxel bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom mit dem Ziel der Verbesserung der Prognose. In die Studie werden innovative bildgebende Verfahren zur Beurteilung des therapeutischen Ansprechens in Kooperation mit der Klinik für Radiologie analysiert. Anhand der Biopsien und der radikalen Prostatektomiepräparate werden molekulare Marker der Taxanresistenz sowie der lymphonodulären und systemischen Metastasierung evaluiert.

Es wird in Kooperation mit dem Center for Prostate Disease Research in Rockville, Maryland der Stellenwert der ERG-Mutationen für die Progression und die Strahlenresistenz bei Prostatakarzinomen analysiert.

In Kooperation mit dem Institut für Pathologie wird eine urologische Tumorbank geführt, in welcher kontinuierlich Proben für molekularbiologische Untersuchungen kryokonserviert werden.

In einem weiteren Forschungsansatz widmen wir uns der Suche nach molekularen Markern der Strahlenresistenz von Prostatakarzinomen. Hierzu werden eine Vielzahl molekularer Marker wie ERG, APEX1, DAB2IP in den Stanzbiopsien und in den radikalen Salvage Prostatektomiepräparaten immunhistochemisch analysiert. Es besteht hier eine Kooperation mit dem Memorial Sloan Kettering Cancer Institute in New York und dem CPDR in Rockville, Maryland. Aktuell wurde eine Kooperation mit dem Institut für Pathologie in Köln aufgebaut, um die dort existierende Expertise zur Analyse individueller molekularer Profile von Prostatakarzinompatienten für eine personalisierte Behandlung zu nutzen.

Das kastrationsresistente Prostatakarzinom wird bezüglich molekularer Prognosefaktoren, die mit dem Ansprechen auf die docetaxel-basierte Chemotherapie und der Resistenz korrelieren. Hierzu werden zirkulierende Tumorzellen, zirkulierende freie mitochondriale DNA und Polymorphismen im Serum der Patienten evaluiert. In Zusammenschau mit klinischen Parametern sollen verwertbare Nomogramme entwickelt werden, die eine risikoadaptierte Therapie zulassen.

Es wurde eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe zwischen den Kliniken für Urologie und Radiologie sowie dem Institut für Pathologie mit der Zielsetzung gegründet, das lokale Staging bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom (cT3-4) oder einem Lokalrezidiv nach Strahlentherapie durch den präoperativen Einsatz des endorektalen MRT und der MR-Spektroskopie in Bezug auf die Vorhersage einer Kapsel- oder Samenblaseninvasion und einer lokoregionären lymphonodulären Mikrometastasierung zu verbessern. Die radiologischen Resultate werden mit den Großflächenschnitten des radikalen Prostatektomiepräparates verglichen, um eine Korrelation zwischen den radiologisch suspekten Arealen und den pathohistologisch betroffenen Arealen herstellen zu können.

Es wurde unter Leitung von Prof. Dr. Heidenreich die German Working Group on Castration Resistant Prostate Cancer als ein Zusammenschluss von 12 in der klinischen und basiswissenschaftlichen Forschung zur CRPC etablierten Universitätskliniken gegründet. Zielsetzung des Kompetenznetzwerkes ist die Entwicklung einer personalisierten Medizin durch die Validierung von Biomarkern und molekularer Bildgebung. Ein erstes internationales Symposium wird am 6./7. Dezember 2013 stattfinden.

Es wurde eine nationale Datenbank zur Entwicklung von Prädiktoren des therapeutischen Ansprechens auf Cabazitaxel, Abirateronacetat und Enzalutamid beim CRPC etabliert.

In Kooperation mit dem Institut für Pathologie der Universitätsklinik Bonn wurde ein EU-Antrag zur Untersuchung von neuen Biomarkern in der Progression des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms gestellt.

In Kooperation mit dem Center for Prostate Disease Research in Rockville, Maryland, USA erfolgte eine Kooperation zur Untersuchung der Fusionsproteine TMPRSS:ERG in der Progression des Prostatakarzinoms und der Entwicklung einer Strahlenresistenz.

#### Testikuläre Keimzelltumoren

Die Klinik für Urologie ist eines der nationalen Zweitmeinungszentren der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Hodentumoren der Deutschen Krebsgesellschaft und widmet sich neben der klinischen Forschung auch der Grundlagenforschung zur Verbesserung der Therapieoptionen weit fortgeschrittener Keimzelltumoren.

Aktuell wurde eine interdisziplinäre Europäische Forschergruppe gegründet, die sich zur Aufgabe gestellt hat, die molekularbiologischen Ursachen der Metastasierung und der Entwicklung der Chemoresistenz zu untersuchen. Es existiert eine Datenbank von 430 Patienten, die nach Chemotherapie eine retroperitoneale Residualtumorsektion erhielten, die um Patienten aus dem europäischen Ausland aktualisiert wird. Die Fragen der Chemoresistenz werden mit Methoden der Immunhistochemie, der Proteomforschung, der qRT-PCR, MALDI Imaging und 2d-DIGE bearbeitet. ES wird ein Testverfahren zum Nachweis zirkulierender Tumorzellen sowie zirkulierender zellfreier DNA entwickelt. Ein erster Forschungsantrag zur Einwerbung von EU – Drittmitteln ist in Vorbereitung.

#### Überaktive Harnblase (OAB):

3D-Impedanzzystovolumetrie zur kontinuierlichen berührungsfreien Erfassung des Blasenfüllungszustandes (P 16)

Ziel des BMBF-geförderten Kooperationsprojektes „Urowatch“, Förderzeitraum 2/2012 bis 1/2015, ist es, ein auf die Anatomie des menschlichen Beckens maßgeschneidertes mobiles 3D-Impedanztomographie-Gerät zu entwickeln, mit dem sich der Füllungsgrad der Blase nicht-invasiv von außen bewerten und überwachen lässt. Zielgruppe sind einerseits Patienten mit Blasenfunktionsstörungen, denen hiermit der Katheterismus individuell und bedarfsgerecht terminiert werden und im anderen Fall das Miktions- und Verhaltenstraining effektiv unterstützt werden kann. Angestrebt wird

hierdurch die Vermeidung oder Minimierung des Risikos irreversibler Schädigungen am unteren und oberen Harntrakt, von Harninkontinenz und assoziierter Komplikationen. Zusammen mit dem Medit (Helmholtz-Institut) wird in der 1. Phase an einem eigens hierfür entwickelten hydrodynamischen Blasenmodell (Dummy) durch Finite-Elemente-Simulation die Leitwertverteilung im menschlichen Becken modelliert und Einflüsse, die zu einer von außen messbaren Impedanzveränderung führen, identifiziert. In einer aktuellen Pilotstudie an Probanden wird die optimale Elektrodenposition für die Impedanzvolumetrie festgelegt. In der 2. Projektphase erfolgt bei den Kooperationspartnern unter Begleitung der CTC-A (Uniklinik Aachen und Heidelberg) die erste klinische Erprobung von den entwickelten Geräte-Prototypen an Querschnittgelähmten am Paraplegikerzentrum Heidelberg und bei OAB-Patienten am Kontinenzzentrum der Uniklinik Bonn. Das Projekt (3. Phase) soll mit der klinischen Prüfung optimierter Impedanz-Geräte abgeschlossen werden.

#### Drug-Release-System Überaktive Harnblase (P1)

Nachdem im Rahmen des abgeschlossenen BMWi geförderten AIF-Projektes „DEGBLADD“, Förderzeitraum 10/ 2006 bis 9/2008, die Machbarkeit der CESP® basierten Herstellung wirkstofftragender, biodegradierbarer Polymer- Wirkstoffträger für eine zukünftig optimierte intravesikale anticholinerge Therapie sowie deren Wirksamkeit in-vitro und ex vivo am Modell der ganzen isolierten Schweineblase gezeigt werden konnte, erfolgte im Rahmen eines interdisziplinären BMBF-Forschungsprojektes (BioIndresys) zwischen der Klinik für Urologie (URO), dem Institut für Kunststoffverarbeitung (IKV) der RWTH Aachen sowie den Kooperationspartnern, Fa. Pfleger Bamberg sowie Fa. Boehringer Ingelheim, die Weiterentwicklung und Herstellung eines kettenförmigen Mehr-Komponenten-System (Kaskadenmodell) mit Trägern unterschiedlichen Wirkstoff-Releases über einen Zeitraum von 2-3 Wochen mit dem Ziel des industriellen Upscaling des Drug-Delivery-System. Als Wirkstoff wird Trosipiumchlorid eingesetzt, und zwar wegen seiner günstigen pharmokokinetischen Eigenschaften, dem günstigen Nebenwirkungsprofil und der klinisch nachgewiesenen Wirksamkeit bei der intermittierenden intravesikalen Therapie. In der URO soll das Verhalten der so hergestellten und mittels in-vitro Versuche am hydrodynamischen Modell der Kunstblase sowie dem Modell der perfundierten, isolierten Harnblase im Organbad vorselektierten Wirkstoffträger im Tierversuch (Minipig) am Modell der überaktiven Harnblase detailliert untersucht werden. Das Projekt mit dem Titel Projekt "Neuartige intravesikale Therapie der Überaktiven Harnblase mittels eines biodegradierbaren Drug-Release-Systems Bio-INDRESYS" ist Gewinner im „BMBF-Innovationswettbewerb Medizintechnik 2008, Modul I (BASIS)“ und wird vom BMBF gefördert (BMBF ID114). Der Projektzeitraum beträgt 2 Jahre (Start Mai 2009, Ende April 2011). Neben der herstellungstechnischen Verbesserung von Bio-INDRESYS soll durch Einsatz der Mikrosphären-Technologie die Freisetzung von Wirkstoffen optimiert werden und das Indikationsspektrum auf die intravesikale Tumortherapie erweitert werden. Mit dem Einsatz entsprechender in-vivo Modelle wird ab April 2011 bis März 2014 die nächste Phase mit einem BMBF-geförderten Transferprojekt DUro eingeleitet. In einem Teilprojekt werden auf der Basis eines modular aufgebauten, abbaubaren Systems die intravesikale Freisetzung von Wirkstoffen wie Trosipiumchlorid über einen Zeitraum von 3-4 Wochen weiter optimiert werden. Die Charakterisierung erfolgt im hydrodynamischen Blasenmodell, im ex vivo Modell der Schweineblase im Organbad. In Kooperation mit dem Institut für Versuchstierkunde werden die Wirksamkeit der Implantate in vivo am Modell der Detrusorüberaktivität am Göttinger Minipig in Langzeitversuchen geprüft unter Einsatz implantierter radio-telemetrischer Cystometrie-Systeme (P23).

#### Drug-Release-System Harnblasenkarzinom: P1

Im Rahmen des BMBF-Förderschwerpunktes „BioTransporter – Effizienter Wirkstofftransport in biologischen Systemen“ soll mit dem BMBF-geförderten Verbundprojektes „DUro“, Förderzeitraum 4/2011 bis 4/2014, ein neuartiges modular aufgebautes, abbaubares System zur intravesikalen Freisetzung von Wirkstoffen und eines dazu passenden Applikators entwickelt werden. Das Freisetzungverhalten der Wirkstoffe wird über eine Vielzahl von Einflussgrößen gesteuert. Die Möglichkeiten eines solchen Wirkstofffreisetzungssystems mit Freisetzungsräumen von bis zu 1 Woche soll an der Indikation des nicht muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms (NMIBK) mit dem Wirkstoff Mitomycin C, gezeigt werden.

Die Charakterisierung und Testung des Mitomycin C beladenen Freisetzungssystems ist Schwerpunkt des NMIBK-Teilprojektes. Auch hier wird durch Zellkulturversuche die Toxizität der Trägermaterialien untersucht. In vivo wird am Nagermodell in Kooperation mit dem Institut für Versuchstierkunde (Univ.-Prof. Dr. med. R. H. Tolba) das Tumormodell etabliert und die Therapie des NMIBK mittels Mitomycin C im DDS angestrebt. Das Monitoring der Tumorinduktion sowie der Verlauf unter MitomycinC Behandlung wird in vivo erfolgen unter Einbeziehung der Bio-Lumineszenz und des molecular imaging. Art und Umfang der Kooperation werden mit dem ForSaTum-Projekt der Versuchstierkunde abgestimmt.

Es existieren bis dato keine kommerziell erhältlichen intravesikal einsetzbaren DDSe gegen die beiden häufigen urologischen und behandlungsintensiven Erkrankungen OAB und NMIBK. Bei erfolgreicher Durchführung der Tierversuche wird somit die Grundlage für die Entwicklung eines neuartigen, konkurrenzlosen Produkts mit hohem Innovationswert geschaffen.

#### Urotheliale Medikamenten-Transporter (P24)

Im Urothel verschiedener Spezies wurden Rezeptoren, Transporter und Enzyme für die Synthese von Acetylcholin nachgewiesen. Ziel dieses Kooperationsprojektes mit dem Veterinärmedizinischen Institut für Pharmakologie/Toxikologie der JLU Gießen, AG Prof. J. Geyer, und der Fa. Dr. R. Pfleger GmbH ist es, eine fundierte Datenbasis für die pharmakologische Forschung zu schaffen. Die gewonnenen Erkenntnisse dienen der Aufklärung der Transporterstruktur

im humanen Harnblasengewebe durch Überprüfung des Vorliegens von VACHT, ChAT, CarAT, M1-M5, OCT1, OCT2, OATP1A2 und P-Glycoprotein.

Anticholinergika wie Trosipiumchlorid (TrCl) sind in der Lage alle M-Rezeptoren zu blockieren. Da TrCl größtenteils unverändert, d.h. in wirksamer Form in den Urin ausgeschieden wird, kann es hier mit den genannten M-Rezeptoren interagieren und so eine Detrusorüberaktivität dämpfen. Welche Rezeptorinteraktion auf der zellulären Ebene (Detrusor, Afferenzen, Urothel) pharmakodynamisch für diesen Effekt des TrCl die größte Rolle spielt ist im Einzelnen noch nicht geklärt. Pharmakokinetisch sollte hierfür jedoch ein ausreichend hoher Wirkspiegel im Urothel über möglichst lange Zeit günstig sein. In dem vorliegenden Projekt soll daher an einer humanen Urothelzelllinie sowie porcinen, primären Urothelzellen untersucht werden, ob und in wie weit TrCl von Zellen des Urothels bei hohen Arzneistoffkonzentrationen im Überstand aufgenommen und akkumuliert wird und ob es bei niedrigen Arzneistoffkonzentrationen im Überstand wieder freigesetzt werden kann. Die dabei gewonnenen Erkenntnisse sollen für ein neues Drug Design bei der optimierten intravesikalen Therapie Eingang finden.

#### Urodynamik:

In diesem Forschungsschwerpunkt beschäftigt sich die Klinik sowohl klinisch als auch tierexperimentell mit den Veränderungen, die nach infravesikaler Obstruktion an der Blasenwand auftreten. Eine in der Literatur selten beschriebene Veränderung der Harnblase nach Schlaganfall wird im Rahmen eines DAAD-Stipendiums gemeinsam mit der Klinik für Neurologie bearbeitet. Eine weitere Arbeitsgruppe untersucht urodynamische Veränderungen vor und nach Therapie des lokalen Prostatakarzinoms. Dabei werden Patienten mit Brachytherapy (Low dose and High dose Brachytherapy Patienten gegenübergestellt, die radikal perineal prostatektomiert wurden.

#### Tissue Engineering :

In einer interdisziplinären Forschungs Kooperation wird unter Führung der Klinik für Urologie eine „tissue engineerete“ bio-artifizielle Harnleiterprothese entwickelt. An dem vom Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie (BMWi) unter dem Namen „UREPLACE“ geförderten Projekt (P 10) sind neben der Klinik für Urologie die Firmen HiTec Zang GmbH, Herzogenrath, Matricel GmbH, Herzogenrath, sowie die Abteilungen Zellbiophysik und Biomechanik der FH Aachen, Campus Jülich, beteiligt.

Im „UREPLACE“-Verbund werden biomedizinische und ingenieurwissenschaftliche Expertisen synergistisch kombiniert. Neuartige collagene Biomaterialien werden unter Berücksichtigung der biomechanischen Parameter des natürlichen Harnleiters sowie der topographischen Bedürfnisse der unterschiedlichen Zellen des harnableitenden Systems in tubulärer Dimension entwickelt. Die zellbiologische Verträglichkeit der Matrices wird mit primären Urothel- und glatten Muskelzellen in vitro wie in vivo überprüft. Zur Kultivierung und Stratifizierung der Zellen im künstlichen Harnleiter wird ein automatisiertes, autarkes Perfusions-Bioreaktorsystem entworfen, welches zudem über das Anlegen speziell angepasster mechanischer Kräfte die glatten Muskelzellen im Biohybrid zu funktionell-synzytialer Kontraktion trainiert.

Das Projekt UroRepair (P2), gefördert von der Dr. R. Pflieger Stiftung, verfolgt seit Juli 2011 unter Beteiligung von Firma Matricel GmbH, Herzogenrath, sowie der Abteilung Zellbiophysik der FH Aachen, Campus Jülich eine Proof-of-concept Studie für die funktionelle autologe Rekonstruktion des Harntraktes im Tissue Engineering Ansatz am Göttinger Minipig. Hierbei liegt der Schwerpunkt auf der Entwicklung eines Blasenwand-Teilersatzes unter Verwendung speziell konfektio-nierter planarer Kollagen-basierter Scaffolds.

#### Biohybrid basierte 3D-Blasentumormodell

Konventionelle Monolayer basierter in vitro Tumorzellassays erlauben nur eine ungenügende Translation auf Tierversuche und schon gar nicht auf eine individualisierte Therapieplanung beim Menschen.

Basierend auf den bisherigen Erfahrungen aus der regenerativen Medizin an der Harnblase und Harnleiter konzentrieren sich unsere Bemühungen mithilfe Optimaix basierten Kollagen Scaffolds die Struktur des oberflächlichen und invasiven Urothelkarzinom in vitro nachzubilden im Hinblick auf einen späteren Einsatz als in vitro Testsystem für Zystostatika. In der ersten Projektphase erfolgen Kokultivierungen etablierter humaner urothelialer (Tumor-)Zelllinien mit Detrusorzellen. In der 2. Projektphase soll das 3D Tumormodell auf die Verwendung von urothelialeen und myogen Zelltypen aus zystektomie-Präparaten getestet werden.

#### Tissue Engineering - SilkBladder (P8)

Das Harnblasenkarzinom ist mit 28.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland beim Mann die fünfthäufigste und bei der Frau die siebthäufigste Krebsart. Einzig mögliche Therapie bei der besonders aggressiven muskelinvasiven Form ist die Entfernung der Blase und ihr Ersatz durch eine sogenannte Neoblase aus patienteneigenem Dünndarm. Die hierfür notwendige Zweit-OP am Darm führt jedoch häufig zu Darmstörungen oder Harnwegentzündungen aufgrund übermäßiger Schleimproduktion des zur Blase umfunktionierten Darmgewebes. Der Patient erkaufte sich so im ungünstigen Fall die Erhaltung der Urinkontinenz mit neuen Problemen im Verdauungs- und Harntrakt. Ziel dieses Vorhabens ist die Vermeidung dieser Nachteile durch Entwicklung eines funktionsfähigen Organersatzes aus vom Spintec Engineering GmbH entwickelter ST-Seide. In der sog. SilkBladder soll der Aufbau der Harnblasenwand mit Hilfe eines mehrschichtigen ST-Seidenverbundwerkstoffes nachgeahmt und durch Besiedlung im Bioreaktor mit patienteneigenen adulten Stammzellen sowie deren ortsspezifischer Differenzierung in Muskelgewebe durch in ST-Seide integrierte Substanzen realisiert werden. Das Projekt umfasst Herstellung und Test zellbesiedelter SilkBladder Prüfmuster als Ersatz der natürlichen Harnblase im Tiermodell (Göttinger Minipig).

Stammzell-basierte Therapie urologischer Tumore

Mesenchymale Stammzellen (MSC) sind für potentielle Zelltherapien verschiedener Krankheiten von großer Bedeutung. Dabei scheint die Differenzierbarkeit der Stammzellen für den positiven Effekt nach der Transplantation eher zweitrangig zu sein. Vielmehr sind sekretierte Faktoren wie Zytokine und Wachstumsfaktoren sowie Proteasen und Moleküle der Extrazellulärmatrix für die Regeneration verantwortlich. Die Konzentrationen der jeweils sekretierten Faktoren sind jedoch abhängig von der Gewebsquelle der Zellen und variieren von Spender zu Spender. Dieses Projekt soll Aufschluss darüber geben, ob MSC ein wirksames zelltherapeutisches Mittel für die nicht-invasive Behandlung urologischer Tumore sein können. Hierbei ist von besonderem Interesse, ob die Gewebsquelle der MSC, die vorherige Stimulation oder die Spendervariabilität das Resultat beeinflussen.

Kinderurologie:

Hier steht die Erforschung der Pathophysiologie angeborener Erkrankungen des Harntraktes im Vordergrund. Zur Untersuchung der angeborenen Blasenauslassobstruktion - der sogenannten Harnröhrenklappe - wurde ein tierexperimentelles Modell entwickelt. Dieses Projekt wird mit Mitteln der DFG gefördert. In Zusammenarbeit mit der Klinik für Nephrologie werden hochspezialisierte Elektrophorese-Untersuchungen an Harnproben von Kindern mit angeborener Erweiterung einer oder beider Nieren durchgeführt. Ziel die Erarbeitung prognostischer Parameter, da es bisher nicht möglich ist, zwischen operationsbedürftigen und spontan maturierenden Veränderungen zu unterscheiden.

**2. DRITTMITTEL**2.1 über die Drittmittelstelle des UKA verwaltete Mittel

**P 1: Wirkstofffreisetzungssysteme für den Urogenitaltrakt (DUro) - Teilvorhaben: Charakterisierung der Wirkstofffreisetzungssysteme in vitro und in vivo**  
**FKZ: 13N11308**

Projektleiter: Dr. med. J. Grosse  
 Förderer: BMBF / VDI  
 Bewilligungszeitraum: 04/2011 – 12/2015  
 Ausgaben '13: 126.780,97  
 FSP der Fakultät: Medizin und Technik

**P 2: Proof-of-concept Studie für die funktionelle autologe Rekonstruktion des Harntraktes im Tissue Engineering Ansatz am Göttinger Minipig (Uro-Repair)**

Projektleiter: Dr. med. J. Grosse  
 Förderer: Dr. Robert-Pfleger-Stiftung  
 Bewilligungszeitraum: 07/2011 – 12/2015  
 Ausgaben '13: 2.480,14  
 FSP der Fakultät: Biotechnologie

**P 3: Laparoskopische radikale Prostatectomy mit Schutz neurovaskulärer Bündel / Forschung der Ursachen des Prostatakarzinoms**

Projektleiter: Prof. Heidenreich/Musayev,  
 Förderer: EUSP/DAAD  
 Bewilligungszeitraum: 02/2011 - 12/2099  
 Ausgaben '13: 0  
 FSP der Fakultät: Kein FSP

**P 4: Perseus (EMD 525797) Phase II trial in subjects with mCRCP**

Projektleiter: Prof. Heidenreich  
 Förderer: Merck  
 Bewilligungszeitraum: 06/2010-12/2015  
 Ausgaben '13: 6.230,42  
 FSP der Fakultät: Kein FSP

**P 5: Randomized open label multi-center study comparing cabazitaxel at 20 mg/m<sup>2</sup> and at 25 mg/m<sup>2</sup> every 3 weeks in combination with prednisone for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer patients previously treated with a docetaxel-containing regimen (proselica)**

Projektleiter: Prof. Heidenreich  
 Förderer: Sanofi-Aventis  
 Bewilligungszeitraum: 08/2011 – 12/2013  
 Ausgaben '13: 1.735,-  
 FSP der Fakultät: Kein FSP

**P 6: Randomized open label multi-center study comparing cabazitaxel at 20 mg/m<sup>2</sup> and at 20 mg/m<sup>2</sup> in combination with prednisone for every 3 weeks to docetaxel in combination with prednisone in patients with metastatic castration resistant prostate cancer not pretreated with chemotherapy (firstana)**

Projektleiter: Prof. Heidenreich  
 Förderer: Sanofi-Aventis  
 Bewilligungszeitraum: 08/2011 – 12/2013  
 Ausgaben '13: 3.511,83  
 FSP der Fakultät: Kein FSP

**P 7: A randomized phase 3 study comparing standard first-line docetaxel/prednisone to docetaxel/prednisone in combination with custirsen (ogx-011) in men with metastatic castrate resistant prostate cancer**

Projektleiter: Prof. Heidenreich  
 Förderer: TEVA Pharm. Ind. Ltd.  
 Bewilligungszeitraum: 01/2011 – 10/2013  
 Ausgaben '13: 40.167,94  
 FSP der Fakultät: Kein FSP

**P 8: SilkBladder – Entwicklung eines Tissue Engineering Produktes als künstlicher Harnblasenersatz nach tumorbedingter Zystektomie**

Projektleiter: Dr. rer. nat. Katrin Montzka  
 Förderer: BMBF / PTJ  
 Bewilligungszeitraum: 7/2011 – 6/2014  
 Ausgaben '13: 66.839,52  
 Kooperationen: Spintec Engineering GmbH  
 FSP der Fakultät: Medizin und Technik

**P 9: Protect Pazopanib as adjuvant therapy in localized/locally advanced RCC nephrectomy**

Projektleiter: Prof. Heidenreich  
 Förderer: GSK  
 Bewilligungszeitraum: 01.03.2011-01.03.2015  
 Ausgaben '13: 0  
 FSP der Fakultät: Kein FSP

**P 10: CA209-025: Phase III of BMS-936558 vs Everolimus in subjects with advanced or mCCRCC**

Projektleiter: Prof. Heidenreich  
 Förderer: BMS  
 Bewilligungszeitraum: 01.10.2012-01.10.2017  
 Ausgaben '13: 0  
 FSP der Fakultät: Kein FSP

**P 11: MAGNOLIA Phase II, safety and efficacy of recMAGE-A3+AS15ASCI in patients with MAGE-A3 positive muscle invasive bladder cancer after cystectomy**

Projektleiter: Prof. Heidenreich  
 Förderer: EAU  
 Bewilligungszeitraum: 29.03.2011-29.03.2016  
 Ausgaben '13: 0  
 FSP der Fakultät: Kein FSP

**P 12: SWITCH2, phase III, sorafenib followed by Pazopanib vs Pazopanib followed by Sorafenib in treatment of advanced/metastatic rcc**

Projektleiter: PD Dr. Brehmer  
 Förderer: TU München  
 Bewilligungszeitraum: 01.07.2012- 01.07.2017  
 Ausgaben '13: 200,-  
 FSP der Fakultät: Kein FSP

**P 13: CUREVAC, phase III of CV9104 in patients with mcrpc**

Projektleiter: Prof. Heidenreich  
 Förderer: CureVac  
 Bewilligungszeitraum: 01.08.2012-01.08.2017  
 Ausgaben '13: 2.704,72  
 FSP der Fakultät: kein FSP

**P 14: 9785-CL-0222, phase II, MDV3100 vs Bicalutamide in castrate men with mpc**

Projektleiter: Prof. Heidenreich  
 Förderer: Medivation  
 Bewilligungszeitraum: 01.05.2011-01.05.2016  
 Ausgaben '13: 3.643,62  
 FSP der Fakultät: Kein FSP

**P 15: 9785-CL-0321, phase II, MDV3100 in patients with hormone naive prostate cancer**

Projektleiter: Prof. Heidenreich  
 Förderer: Medivation  
 Bewilligungszeitraum: 01.05.2011-01.05.2016  
 Ausgaben '13: 20.566,03  
 FSP der Fakultät: Kein FSP

**P 16: Urowatch**

Projektleiter: Dr.Grosse  
 Förderer: BMBF / DRL über RWTH  
 Bewilligungszeitraum: 01.01.2012-31.01.2015  
 Ausgaben '13: 55.865,18  
 FSP der Fakultät: Kein FSP

**P 17: Exelixis XL 184-307 Phase III, randomized, double-blind, controlled study of Cabozantinib vs. Placebo in mCRPC patients who have received prior Docetaxel and prior Abiraterone/ MDV 3100**

Projektleiter: Prof. Dr. med. A. Heidenreich  
 Förderer: Exelixis  
 Bewilligungszeitraum: bis 2020  
 Ausgaben '13: 37,90  
 FSP der Fakultät: kein FSP

**P 18: Bayer Alpharadin Ra -223 CL Phase IIIb Radium -223 Cl (Alpharadin) in Castration-Resistant (hormon refractory) Prostate Cancer Patients with bone metastasis**

Projektleiter: Prof. Dr. med. A. Heidenreich  
 Förderer: Bayer  
 Bewilligungszeitraum: bis 2020  
 Ausgaben '13: 0  
 FSP der Fakultät: kein FSP

**P 19: PREFEREnce based randomized evaluation of treatment modalities in low or early intermediate risk prostate cancer**

Projektleiter: Prof. Dr. med. A. Heidenreich  
 Förderer: Deutsche Krebsgesellschaft  
 Bewilligungszeitraum: bis 2035  
 Ausgaben '13: 0  
 FSP der Fakultät: kein FSP

**P 20: MDV 3100 Härtefallprogramm : in mCRPC patients who have received prior docetaxel.**

Projektleiter: Prof. Dr. med. A. Heidenreich  
 Förderer: Astellas  
 Bewilligungszeitraum: bis 2015  
 Ausgaben '13: 0  
 FSP der Fakultät: kein FSP

**P 21: Nexavar bei Nierenzellenkarzinom**

Projektleiter: PD. Dr. med. B. Brehmer  
 Förderer: Bayer Vital GmbH, Leverkusen  
 Bewilligungszeitraum: bis 2015  
 Ausgaben '13: 0  
 FSP der Fakultät: kein FSP

**P 22: PISCES**

Projektleiter: Prof. Dr. med. A. Heidenreich  
 Förderer: GSK  
 Bewilligungszeitraum: bis 2020  
 Ausgaben '13: 0  
 FSP der Fakultät: kein FSP

**P 23: COU-AA-302 Abirateron-Acetat**

Projektleiter: Prof. Dr. med. A. Heidenreich  
 Förderer: Cougar Biotechnology, Inc  
 Bewilligungszeitraum: bis 2020  
 Ausgaben '13: 0  
 FSP der Fakultät: kein FSP

**P 24: COU-AA-302 CA 180-227, Docetaxel**

Projektleiter: Prof. Dr. med. A. Heidenreich  
 Förderer: Bristol-Myers Squibb  
 Bewilligungszeitraum: bis 2020  
 Ausgaben '13: 0  
 FSP der Fakultät: kein FSP

**P 25: Überaktive Harnblase am Göttinger Minipig**

Projektleiter: Dr. med. J. Grosse  
 Förderer: Dr. R. Pfleger GmbH, Bamberg  
 Bewilligungszeitraum: bis 2020  
 Ausgaben '13: 0  
 Kooperationen: 41  
 FSP der Fakultät: kein FSP

**P 26: Prospektiv klinische Phase-II Studie zur neoadjuvanten Chemotherapie mit Cabazitaxel bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom**

Projektleiter: Prof. Dr. med. A. Heidenreich  
 Förderer: Sanofi Aventis  
 Bewilligungszeitraum: 07/2014 – 06/2017  
 Ausgaben '13: 24.952,92 €  
 FSP der Fakultät: FSP Onkologie

**P 27: UroPorter – urotheliale Medikamenten-Transporter**

Projektleiter: Dr. med. J. Grosse  
 Förderer: Dr. R. Pfleger GmbH, Bamberg  
 Bewilligungszeitraum: 15.11.13 – 14.11.2015  
 Ausgaben '13: 0  
 FSP der Fakultät: kein FSP

**P 28: Management of advanced prostate cancer in senior adults: a prospective international registry**

Projektleiter: Prof. Dr. med. A. Heidenreich  
 Förderer: Sanofi Aventis  
 Bewilligungszeitraum: bis 2099  
 Ausgaben '13: 27.320,32  
 FSP der Fakultät: Kein FSP

**2.2 nicht über die Drittmittelstelle verwaltete Mittel****P 1 Prospektiv randomisierte Studie zum Vergleich einer ausgedehnten mit einer eingeschränkten pelvinen Lymphadenektomie im Rahmen der radikalen Prostatektomie (SEAL)**

Projektleiter: Prof. Dr. med. A. Heidenreich  
 Förderer: DFG  
 Bewilligungszeitraum: 09/2014 – 08/2019  
 Ausgaben '13: 1.96 Mio €  
 FSP der Fakultät: FSP Onkologie

**P 2: Circulating tumor cells in patients with castrations resistant metastatic prostatic cancer undergoing Zoledronate therapy**

Projektleiter: Prof. Dr. med. A. Heidenreich  
 Förderer: Prof. Dr. med. J. Schmitz-Dräger, Fürth  
 Bewilligungszeitraum: 11/2011 – 11/2016  
 Ausgaben '13: 0  
 FSP der Fakultät: Kein FSP

### 3. PUBLIKATIONEN

#### 3.1 Originalarbeiten, Reviews, Editorials: gelistet in WoS/Medline

- [1] Araujo JC, Trudel GC, Saad F, Armstrong AJ, Yu EY, Bellmunt J, Wilding G, McCaffrey J, Serrano SV, Matveev VB, Efstathiou E, Oudard S, Morris MJ, Sizer B, Goebell PJ, Heidenreich A, de Bono JS, Begbie S, Hong JH, Richardet E, Gallardo E, Paliwal P, Durham S, Cheng S, Logothetis CJ (2013) Docetaxel and dasatinib or placebo in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (READY): a randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol.*13:1307-16 (IF 24,725)
- [2] Beyer J, Albers P, Altena R ... Heidenreich A et al. (2013) Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer. *Ann Oncol.*4:878-88 (IF 6,578)
- [3] Brehmer B, Berges R, Ebert T, Goepel M, Heidenreich A (2013) [Documentation of the Governing Body of Prostate Centers (DVPZ)]. *Urologe.*3:408-13 (IF 0,436)
- [4] Brehmer B, Kauffmann C, Giessing M, Fornara P, Engehausen D, Wunderlich H, Heynemann H, Dreikorn K, Heidenreich A (2013) [The 20th annual conference of the Working Group on Kidney Transplantation of the Academy of German Urologists in Aachen]. *Urologe.*4:580-3 (IF 0,436)
- [5] Gaisa NT, Reinartz A, Schneider U, Klaus C, Heidenreich A, Jakse G, Kaemmerer E, Klinkhammer BM, Knuechel R, Gassler N (2013) Levels of acyl-coenzyme A synthetase 5 in urothelial cells and corresponding neoplasias reflect cellular differentiation. *Histol Histopathol.*3:353-64 (IF 2,236)
- [6] Gakis G, Efstathiou J, Lerner SP, Cookson MS, Keegan KA, Guru KA, Shipley WU, Heidenreich A, Schoenberg MP, Sagalowsky AI, Soloway MS, Stenzl A, International Consultation on Urologic Disease-European Association of Urology Consultation on Bladder Cancer 2012 (2013) ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Radical cystectomy and bladder preservation for muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol.*1:45-57 (IF 12,48)
- [7] Haupt M, Thommes M, Heidenreich A, Breikreutz J (2013) Lipid-based intravesical drug delivery systems with controlled release of tropsium chloride for the urinary bladder. *J Control Release.*2:161-6 (IF 7,261)
- [8] Heidenreich A (2013) Locally recurrent prostate cancer following radiation therapy: to cut or to freeze? *Eur Urol.*1:8-10 (IF 12,48)
- [9] Heidenreich A, Abrahamsson PA, Artibani W, Catto J, Montorsi F, Van Poppel H, Wirth M, Mottet N (2013) Early detection of prostate cancer: European Association of Urology recommendation. *Eur Urol.*3:347-54 (IF 12,48)
- [10] Heidenreich A, Hammerer P (2013) [In Process Citation]. *Aktuelle Urol.*3:223-42 (IF 0,28)
- [11] Heidenreich A, Krege S (2013) [Pharmacological therapy of urogenital cancer: rational routine diagnostic imaging]. *Urologe.*11:1564-73 (IF 0,436)
- [12] Heidenreich A, Pfister D, Merseburger A, Bartsch G, German Working Group on Castration-Resistant Prostate Cancer (GWG-CRPC) (2013) Castration-resistant prostate cancer: where we stand in 2013 and what urologists should know. *Eur Urol.*2:260-5 (IF 12,48)
- [13] Heidenreich A, Porres D, Piper C, Thissen AK, Pfister D (2013) Metastatic castration-resistant prostate cancer: integrating new learnings to optimise treatment outcomes. *Minerva Urol Nefrol.*3:171-87 (IF 0,7)
- [14] Heidenreich A, Rawal SK, Szkarlat K, Bogdanova N, Dirix L, Stenzl A, Welslau M, Wang G, Dawkins F, de Boer CJ, Schrijvers D (2013) A randomized, double-blind, multicenter, phase 2 study of a human monoclonal antibody to human ?? integrins (intetumumab) in combination with docetaxel and prednisone for the first-line treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate c *Ann Oncol.*2:329-36 (IF 6,578)
- [15] Heidenreich A, Scholz HJ, Rogenhofer S, Arsov C, Retz M, Müller SC, Albers P, Gschwend J, Wirth M, Steiner U, Miller K, Heinrich E, Trojan L, Volkmer B, Honecker F, Bokemeyer C, Keck B, Otremba B, Ecstein-Fraisse E, Pfister D (2013) Cabazitaxel plus prednisone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel: results from the German compassionate-use programme. *Eur Urol.*6:977-82 (IF 12,48)
- [16] Heidenreich A, Thissen AK (2013) Editorial comment. *Urology.*6:1360-1 (IF 2,132)
- [17] Marberger M, Chartier-Kastler E, Egerdie B, Lee KS, Grosse J, Bugarin D, Zhou J, Patel A, Haag-Molkenteller C (2013) A randomized double-blind placebo-controlled phase 2 dose-ranging study of onabotulinumtoxinA in men with benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.*3:496-503 (IF 12,48)
- [18] Oldenburg J, Fossá SD, Nuver J, Heidenreich A, Schmoll HJ, Bokemeyer C, Horwich A, Beyer J, Kataja V, ESMO Guidelines Working Group (2013) Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.*:vi125-32 (IF 6,578)
- [19] Pfister D (2013) Prostate cancer: in favour of active surveillance--functional outcomes matter. *Nat Rev Urol.*5:263-5 (IF 4,522)
- [20] Pfister D, Ganswindt U, Heidenreich A (2013) Locally advanced prostate cancer and local recurrence. Limitations of operations and radiation therapy *Onkologe.*9:728-+ (IF 0,132)



- [21] Pfister D, Heidenreich A, Porres D (2013) [Biomarker docetaxel-based chemotherapy]. Urologe.9:1261-4 (IF 0,436)
- [22] Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS ... Heidenreich A et al. (2013) Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med.2:138-48 (IF 54,42)
- [23] Thissen AK, Pfister D, Heidenreich A (2013) [Muscle invasive bladder cancer after radical cystectomy. Prognostic factors of adjuvant chemotherapy]. Urologe.9:1233-41 (IF 0,436)
- [24] Wappler J, Rath B, Läufer T, Heidenreich A, Montzka K (2013) Eliminating the need of serum testing using low serum culture conditions for human bone marrow-derived mesenchymal stromal cell expansion. Biomed Eng Online.:15 (IF 1,746)
- [25] Wiedemann A, Kaeder M, Greulich W, Lax H, Priebel J, Kirschner-Hermanns R, Füsgen I (2013) Which clinical risk factors determine a pathological urodynamic evaluation in patients with multiple sclerosis? an analysis of 100 prospective cases. World J Urol.1:229-33 (IF 3,423)

## 4. SONSTIGES

### 4.1 Gutachtertätigkeit für Zeitschriften

*Prof. Dr. A. Heidenreich*

- Aktuelle Urologie
- Annals of Oncology
- Cancer
- European Urology
- International Journal of Cancer
- Journal of Urology
- Urology
- Urologe
- Wiener Medizinische Wochenschrift

*Prof. Dr. D. Rohrmann*

- European Urology
- Journal of Urology
- World Journal
- Brit J Urology

*PD. Dr. B. Brehmer*

- European Urology
- Urologia internationalis

*Dr. J. Grosse*

- Urology
- Urologia internationalis
- Nature Clinical practice Urology
- BJU int
- Biomedical Engineering

*Dr. K. Montzka*

- Biomaterials
- Cytotherapy
- Differentiation

- Histochemistry and Cell Biology
- Stem Cells International
- Tissue Engineering
- Transplant International

### 4.2 wissenschaftliche Ämter

*Prof. Dr. A. Heidenreich*

- Vorsitzender der Leitlinienkommission Prostatakarzinom der European Association of Urology (EAU)
- Board Member European Society of Oncological Urology
- Sprecher der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Hodentumoren der Deutschen Krebsgesellschaft
- Vorstand der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO) der Deutschen Krebsgesellschaft
- Vorstandsmitglied des Dachverbandes der Prostatazentren Deutschlands e.V.
- Mitglied der Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Urologie
- Mitglied der S3-Leitlinienkommission Prostatakarzinom der Deutschen Gesellschaft für Urologie
- Vorsitzender des Tumorzentrums Aachen

*Prof. Dr. D. Rohrmann*

- Mitglied: Arbeitskreis Kinderurologie
- Mitglied: Arbeitskreis Nierentransplantation der Deutschen Gesellschaft für Urologie

*Dr. J. Grosse*

- Mitglied: Arbeitskreis Onkologie Sektion Urinzytologie der Deutschen Gesellschaft für Urologie
- Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
- Mitglied: American Urological Association (AUA)
- Mitglied: European Association (EAU)
- Mitglied: International Continence Society (ICS)
- Mitglied: Société Internationale d'Urologie (SIU)

### 4.3 Mitgliedschaften in einem Editorial Board

*Prof. Dr. A. Heidenreich*

- Urologe
- Aktuelle Urologie
- European Urology
- Urology

*Prof. Dr. D. Rohrmann*

- Journal of Pediatric Urology

### 4.4 Ausrichtung von Konferenzen und Tagungen

*Prof. Dr. med. A. Heidenreich*

- Was gibt es Neues vom GU ASCO beim Nierenzell-, Blasen-, Prostata- und Hodenkarzinom? Aachen, 20.02.2013
- Behandlung des Prostatakarzinom-Rezidivs nach lokaler Therapie mit kurativer Intention, Aachen, 24.03.2013
- Prostatakarzinom: Aktive Surveillance: wer, wann und wie? Aachen, 12.06.2013

- Urologie für Nichturologen – Evidenzbasierte Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms, Aachen 11.09.2013
- Oncoforum Urologie, Düsseldorf, 12.10.2013
- 1. Internationales Symposium „Modern diagnosis and treatment of castration resistant prostate cancer, Düsseldorf, 18./19.10.2013
- Moderne Therapieoptionen des muskelinvasiven Harnblasenkarzinom Aachen, 11.12.2013

*Dr. med J.Grosse*

- Fort- und Weiterbildungsseminar der Deutschen Urologen - Arbeitskreis Urinzytologie , 171. Seminar zum Qualifikationsnachweis „Urinzytologie in Praxis und Klinik, Aachen 26.01.2013

#### **4.5 Preise/ Auszeichnungen**

*Kossmann L., Huppertz N.D., Strick K., Leonhäuser D., Fera C. Grosse J.O.*

- Paul-Mellin-Gedächtnispreis NRWGU2013: Effekte intravesikaler  $\beta$ -Agonisten auf die cholinerge Stimulation im Modell der ganzen, isolierten Schweineblase.

*Huppertz N.D.,*

- DAAD Vollkongressstipendium für Dipl.-Biol. Nadine Huppertz zur Teilnahme am Jahrestreffen der „American Urological Association“ in San Diego, USA vom 04.-08.05.2013

#### **4.6 Berufungen**

*Prof. Dr. med. David Pfister*

- Uniklinik Aachen-RWTH Aachen,