

KLINIK FÜR UROLOGIE LEHRSTUHL FÜR UROLOGIE

UNIV.-PROF. DR. MED. AXEL HEIDENREICH

WEITERE PROFESSUREN INNERHALB DER KLINIK

W2– PROFESSUR FÜR UROLOGISCHE ONKOLOGIE

UNIV.-PROF. DR. MED. DAVID PFISTER

ANZAHL DER PLANSTELLEN FÜR WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER: 16,5

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

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 TMRSS: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 Kontinenzentrum 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-Systems. Wegen seiner günstigen pharmokokinetischen Eigenschaften, dem günstigen Nebenwirkungsprofil und der klinisch nachgewiesenen Wirksamkeit bei der intermittierenden intravesikalen Therapie wird als Wirkstoff Trosipiumchlorid eingesetzt. 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 "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 Tumorthherapie 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

Trospiumchlorid über einen Zeitraum von 3-4 Wochen weiter optimiert werden. Die Charakterisierung erfolgt im hydrodynamischen Blasenmodell sowie im ex vivo Modell der Schweineblase im Organbad. In Kooperation mit dem Institut für Versuchstierkunde werden die Wirksamkeit der Implantate unter Einsatz implantierter radio-telemetrischer Cystometrie-Systeme in vivo am Modell der Detrusorüberaktivität am Göttinger Minipig in Langzeitversuchen geprüft (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 unter Einbeziehung der Bio-Lumineszenz und des molecular imaging wird in vivo erfolgen. Art und Umfang der Kooperation werden mit dem ForSaTum-Projekt der Versuchstierkunde abgestimmt.

Es existieren bis dato keine kommerziell erhältlichen intravesikal einsetzbaren DDSs 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. Pflieger 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 Trospiumchlorid (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 wieweit 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 Forschungsk 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 kollagene 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 „Optimax“.

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 dem Harnleiter konzentrieren sich unsere Bemühungen mithilfe von „Optimax“ Scaffolds, die Struktur des oberflächlichen und invasiven Urothelkarzinom im Hinblick auf einen späteren Einsatz als in vitro Testsystem für Zystostatika nachzubilden. In der ersten Projektphase erfolgen Kultiverungen etablierter humaner urothelialer (Tumor-)Zelllinien in Kokultur mit primär isolierten Detrusorzellen. In der 2. Projektphase soll das 3D Tumormodell auf die Verwendung von urothelialen und myogenen 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
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-Pflieger-Stiftung
Bewilligungszeitraum: 07/2011 – 12/2015
FSP der Fakultät: Medizin und Technik

P 3: Überaktive Harnblase am Göttinger Minipig

Projektleiter: Dr. med. J.Grosse
 Förderer: Dr. R. Pflieger GmbH, Bamberg
 Bewilligungszeitraum: bis 2020
 Kooperationen: 41
 FSP der Fakultät: kein FSP

P 4: UroPorter – urotheliale Medikamenten-Transporter

Projektleiter: Dr. med. J. Grosse
 Förderer: Dr. R. Pflieger GmbH, Bamberg
 Bewilligungszeitraum: 15.11.13 – 14.11.2015
 FSP der Fakultät: kein FSP

P 5: Urowatch

Projektleiter: Dr.Grosse
 Förderer: BMBF / DRL über RWTH
 Bewilligungszeitraum: 01.01.2012-30.04.2016
 FSP der Fakultät: Kein FSP

P 6: Laparoskopische radikale Prostatectomy mit Schutz neurovaskulärer Bündel / Forschung der Ursachen des Prostatakarzinoms

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

P 7: Perseus (EMD 525797) Phase II trial in subjects with mCRCP

Projektleiter: Prof. Heidenreich
 Förderer: Merck
 Bewilligungszeitraum: 06/2010-12/2015
 FSP der Fakultät: Kein FSP

P 8: Protect Pazopanib as adjuvant therapy in localized/locally advanced RCC nephrectomy

Projektleiter: Prof. Heidenreich
 Förderer: GSK
 Bewilligungszeitraum: 01.03.2011-01.03.2015
 FSP der Fakultät: Onkologie

P 9: CA209-025: Phase III of BMS-936558 vs Everolimus in subjects with advanced or mCCRCC

Projektleiter: Prof. Heidenreich
 Förderer: BMS
 Bewilligungszeitraum: 01.12.2012-01.10.2017
 FSP der Fakultät: Onkologie

P 10: 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
 FSP der Fakultät: Kein FSP

P 11: CUREVAC, phase I/II of CV9104 in patients with mcrpc

Projektleiter: Prof. Heidenreich
 Förderer: CureVac / PharmaNet
 Bewilligungszeitraum: 01.08.2012-01.08.2017
 FSP der Fakultät: Onkologie

P 12: 9785-CL-0222, phase II, MDV3100 vs Bicalutamide in castrate men with mpc

Projektleiter: Prof. Heidenreich
 Förderer: Medivation/Astellas
 Bewilligungszeitraum: 01.05.2011-01.05.2016
 FSP der Fakultät: Onkologie

P 13: 9785-CL-0321, phase II, MDV3100 in patients with hormone naive prostate cancer

Projektleiter: Prof. Heidenreich
 Förderer: Medivation/Astellas
 Bewilligungszeitraum: 01.05.2011-01.05.2016
 FSP der Fakultät: Kein FSP

P 14: Exelixis XL 184-308 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: PPD Germany GmbH
 Bewilligungszeitraum: 01.10.2013-31.05.2016
 FSP der Fakultät: Onkologie

P 15: A Phase 3, Randomized, Controlled Study of Cabozantinib (XL184) vs Everolimus in Subjects with Metastatic Renal Cell Carcinoma that has Progressed after Prior VEGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy

Projektleiter: Prof. Dr. med. A. Heidenreich
 Förderer: Exilis / PDD
 Bewilligungszeitraum: 19.11.2012-30.06.2014
 FSP der Fakultät: Onkologie

P 16: Randomisierte Phase-III-Studie zur Beurteilung des Nutzens einer adjuvanten Hormonbehandlung mit Leuprorelinacetat über 24 Monate nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit hohem Risiko für ein Rezidiv

Projektleiter: Prof. Dr. med. A. Heidenreich
 Förderer: Unicancer/ AFU-GETUG 20
 Bewilligungszeitraum: 12.06.2013-31.12.2019
 FSP der Fakultät: Onkologie

P 17: Bayer Alpharadin Ra -223 Cl Phase IIIb Radium -223 Cl (Alpharadin) in Castration-Resistent (hormon refractory) Prostate Cancer Patients with bone metastasis

Projektleiter: Prof. Dr. med. A. Heidenreich
 Förderer: Bayer
 Bewilligungszeitraum: bis 2020
 FSP der Fakultät: Onkologie

P 18: PREFEREence 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
 FSP der Fakultät: Onkologie

P 19: 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
 FSP der Fakultät: Onkologie

P 20: 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: 01.01.2012-30.06.2016
 FSP der Fakultät: Onkologie

P 21: 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
 Kooperationen: Spintec Engineering GmbH
 FSP der Fakultät: Medizin und Technik

P 22: 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
 FSP der Fakultät: Onkologie

P 23: IMCL CP15-0805 / second-line-Therapie Behandlung mit Mitoxantron plus Prednison plus IMC-3G3 oder Mitoxantron plus Prednison bei met. PCA nach erfolgter Docetaxel-Therapie

Projektleiter: Prof. Dr. med. A. Heidenreich
 Förderer: Parexel
 Bewilligungszeitraum: 01.10.2010-31.12.2015
 FSP der Fakultät: Onkologie

2.2 nicht über die Drittmittelstelle verwaltete Mittel

P 1: 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
 FSP der Fakultät: Kein FSP

3. PUBLIKATIONEN

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

- [1] Antony P, Rose M, Heidenreich A, Knüchel R, Gaisa NT, Dahl E (2014) Epigenetic inactivation of ST6GAL1 in human bladder cancer. BMC Cancer.:901 (IF 3,362)
- [2] Colombel M, Heidenreich A, Martínez-Piñero L, Babjuk M, Korneyev I, Surcel C, Yakovlev P, Colombo R, Radziszewski P, Witjes F, Schipper R, Mulders P, Witjes WP (2014) Perioperative chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer: overview and the unmet clinical need for alternative adjuvant therapy as studied in the MAGNOLIA trial. Eur Urol.3:509-11 (IF 13,938)
- [3] Droz JP, Aapro M, Balducci L Heidenreich A et al. (2014) Management of prostate cancer in older patients: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. Lancet Oncol.9:e404-14 (IF 24,69)

- [4] Fitzpatrick JM, Bellmunt J, Fizazi K, Heidenreich A et al. (2014) Optimal management of metastatic castration-resistant prostate cancer: highlights from a European Expert Consensus Panel. *Eur J Cancer*.9:1617-27 (IF 5,417)
- [5] Hegarty PK, Eardley I, Heidenreich A, McDougal WS, Minhas S, Spiess PE, Watkin N, Horenblas S (2014) Penile cancer: organ-sparing techniques. *BJU Int*.6:799-805 (IF 3,533)
- [6] Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N, European Association of Urology (2014) EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*.2:467-79 (IF 13,938)
- [7] Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N, European Association of Urology (2014) EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol*.1:124-37 (IF 13,938)
- [8] Heidenreich A, Bracarda S, Mason M, Ozen H, Sengelov L, Van Oort I, Papandreou C, Fossa S, Hitier S, Climent MA, European investigators (2014) Safety of cabazitaxel in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: results of the European compassionate-use programme. *Eur J Cancer*.6:1090-9 (IF 5,417)
- [9] Heidenreich A, Knüchel-Clarke R, Pfister D (2014) [Importance of pathology for therapy planning of testicular germ cell tumors]. *Pathologe*.3:266-73 (IF 0,406)
- [10] Heidenreich A, Pfister D (2014) Pelvic lymphadenectomy in clinically localised prostate cancer: counting lymph nodes or dissecting primary landing zones of the prostate? *Eur Urol*.3:447-9 (IF 13,938)
- [11] Heidenreich A, Pfister D, Porres D (2014) [Radical cancer surgery of renal cell and prostate carcinoma with hematogenous metastasis: benefits]. *Urologe A*.6:823-31 (IF 0,444)
- [12] Heidenreich A, Porres D (2014) Editorial comment. *Urology*.1:168 (IF 2,188)
- [13] Heidenreich A, Porres D (2014) Prostate cancer: treatment sequencing for CRPC--what do we know? *Nat Rev Urol*.4:189-90 (IF 4,84)
- [14] Krega S, Rexer H, vom Dorp F ... Heidenreich A et al. (2014) Prospective randomized double-blind multicentre phase II study comparing gemcitabine and cisplatin plus sorafenib chemotherapy with gemcitabine and cisplatin plus placebo in locally advanced and/or metastasized urothelial cancer: SUSE (AUO-AB 31/05). *BJU Int*.3:429-36 (IF 3,533)
- [15] Miller K, Albers P, Eichenauer R, Geiges G, Grimm MO, König F, Mickisch G, Pfister D, Schwentner C, Suttman H, Zastrow S (2014) [Metastatic castration-resistant prostate cancer: position paper for structured therapy monitoring]. *Urologe A*.5:710-4 (IF 0,444)
- [16] Pfister D, Bolla M, Briganti A, Carroll P, Cozzarini C, Joniau S, van Poppel H, Roach M, Stephenson A, Wiegel T, Zelefsky MJ (2014) Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur Urol*.6:1034-43 (IF 13,938)
- [17] Piper C, Porres D, Pfister D, Heidenreich A (2014) The role of palliative surgery in castration-resistant prostate cancer. *Curr Opin Support Palliat Care*.3:250-7 (IF 1,656)
- [18] Ploussard G, Briganti A, de la Taille A, Haese A, Heidenreich A, Menon M, Sulser T, Tewari AK, Eastham JA (2014) Pelvic lymph node dissection during robot-assisted radical prostatectomy: efficacy, limitations, and complications-a systematic review of the literature. *Eur Urol*.1:7-16 (IF 13,938)
- [19] Porres D, Subotic S, Pfister D, Heidenreich A (2014) Laparoscopic transperitoneal Nephrectomy and Renal Cyst Resection *Aktuelle Urol*.5:400-409 (IF 0,162)
- [20] Rose M, Gaisa NT, Antony P, Fiedler D, Heidenreich A, Otto W, Denzinger S, Bertz S, Hartmann A, Karl A, Knüchel R, Dahl E (2014) Epigenetic inactivation of ITIH5 promotes bladder cancer progression and predicts early relapse of pT1 high-grade urothelial tumours. *Carcinogenesis*.3:727-36 (IF 5,334)
- [21] Rose M, Schubert C, Dierichs L, Gaisa NT, Heer M, Heidenreich A, Knüchel R, Dahl E (2014) OASIS/CREB3L1 is epigenetically silenced in human bladder cancer facilitating tumor cell spreading and migration in vitro. *Epigenetics*.12:1626-40 (IF 4,78)
- [22] Steffens S, Schrader AJ, Lehmann R, Eggers H, Ising S, Pfister D, Riechert-Mühe N, Leitenberger A, Heidenreich A, Thon W, Merseburger AS, Kuczyk MA (2014) [Visual diagnosis while performing transurethral resection of bladder tumors: power or myth?]. *Urologe A*.11:1639-43 (IF 0,444)
- [23] Tombal B, Borre M, Rathenborg P, Werbrouck P, Van Poppel H, Heidenreich A, Iversen P, Braeckman J, Heracek J, Baskin-Bey E, Ouatas T, Perabo F, Phung D, Hirmand M, Smith MR (2014) Enzalutamide monotherapy in hormone-naive prostate cancer: primary analysis of an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*.6:592-600 (IF 24,69)
- [24] van Essen Julius, Pfister David, Heidenreich Axel (2014) Hypogonadism - Testosterone Replacement Therapy after Prostate Carcinoma? *Aktuelle Urol*.1:17-18 (IF 0,162)

- [25] von Klot CA, Kramer MW, Böker A, Herrmann TR, Peters I, Kuczyk MA, Ligges U, Gschwend JE, Retz M, Schmid SC, Stenzl A, Schwentner C, Todenhöfer T, Stöckle M, Ohlmann CH, Azone I, Mager R, Bartsch G, Haferkamp A, Heidenreich A, Piper C, Merseburger AS (2014) Is there an anti-androgen withdrawal syndrome for enzalutamide? *World J Urol.*5:1171-6 (IF 2,666)
- [26] Wirth M, Heidenreich A, Gschwend JE, Gil T, Zastrow S, Laniado M, Gerloff J, Zühlsdorf M, Mordenti G, Uhl W, Lannert H (2014) A multicenter phase 1 study of EMD 525797 (DI17E6), a novel humanized monoclonal antibody targeting α v integrins, in progressive castration-resistant prostate cancer with bone metastases after chemotherapy. *Eur Urol.*5:897-904 (IF 13,938)
- [27] Yuh B, Artibani W, Heidenreich A, Kimm S, Menon M, Novara G, Tewari A, Touijer K, Wilson T, Zorn KC, Eggener SE (2014) The role of robot-assisted radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection in the management of high-risk prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol.*5:918-27 (IF 13,938)
- [28] Zengerling F, Hartmann M, Heidenreich A, Krege S, Albers P, Karl A, Weissbach L, Wagner W, Bedke J, Retz M, Schmelz HU, Kliesch S, Kuczyk M, Winter E, Pottke T, Dieckmann KP, Schrader AJ, Schrader M, GTCSSG (German Testicular Cancer Study Group) (2014) German second-opinion network for testicular cancer: sealing the leaky pipe between evidence and clinical practice. *Oncol Rep.*6:2477-81 (IF 2,301)
- [29] Zugor V, Labanaris AP, Porres D, Heidenreich A, Witt JH (2014) Robot-assisted radical prostatectomy for the treatment of radiation-resistant prostate cancer: surgical, oncological and short-term functional outcomes. *Urol Int.*1:20-6 (IF 1,426)

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. A. Heidenreich

- Aktive Surveillance beim Prostatakarzinom – wer, wann und wie? Aachen, 15.01. 2014

Prof. Dr. A. Heidenreich

- *Kontroversen in der Therapie des Nierenzellkarzinoms Aachen, 14.05.2014*

Prof. Dr. A. Heidenreich

- *Kontroversen in der Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms Köln, 21.06.2014*

Prof. Dr. A. Heidenreich

- *Oncoforum Urology 2014, Aktuelles zu Diagnostik und Therapie urologischer Malignome, Köln, 25.10.2014*

Prof. Dr. A. Heidenreich

- *UroClub 2014, urologisches LIVE-Symposium 14. 15.11.2014, Berlin*

Prof. Dr. A. Heidenreich

Training Session Ipsen France, LIVE Operationen, 11.-12.12.2014, Aachen

4.5 Preise/ Auszeichnungen

Prof. Dr. D. Pfister

- *Friedrich-Wilhelm-Preis, 28.11.2014*

4.6 Berufungen

Priv.-Doz. Dr. med. Bernhard Brehmer

- *Diakonie-Klinikum Schwäbisch Hall, Urologische Klinik*