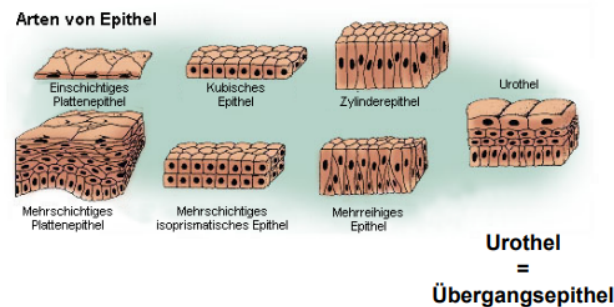


Barcena Labor

Bioartifizielleres Urothel

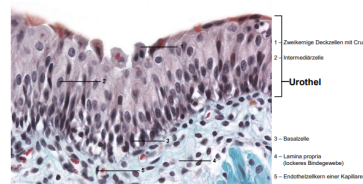
▼ Zusammenfassung

▼ Urothel



= besondere Epithelform: Eigenschaften des mehrschichtigen und des mehrreihigen Epithels

- Epithel der ableitenden Harnwege (Nierenbecken, Harnleiter, Harnblase und obere Harnröhre)
- Auskleidung von Hohlorganen mit veränderlicher Ausdehnung
 - ungefüllt hochprismatisch
 - flachen mit zunehmender Füllung ab
- Aufbau:
 - Crusta
 - pilzartige Deckzellen (Schirmzellen)
 - Intermediärzellen
 - Basalzellen
- Crusta:
 - eng aufeinander liegende Mikro- und Intermediärfilamente
 - eingelagerte Membranvesikel mit Uroplakinen
 - Oberflächenbeschichtung aus GAGs
 - Barrierefunktion gegen Infektion und Verhinderung von Harnsteinbildung



▼ Anwendung

- Primär: Harnröhrenstrikturen (30000 OP bedürftige Fälle / Jahr)
- Sekundär: Harnleiter, Harnblase, Harnröhre Rekonstruktion
- Strikturen: Harnröhrenverletzung → Narbenbildung → Verengung des Lumens

- Harnröhrenverletzung
 - transurethrale Prostatektomie
 - Beckentrauma
 - endoskopische Eingriffe
 - Kathetereinlage
 - → 50% haben iatrogene Ursachen
- Bisherige Therapien:
 - endoskopische Schlitzung
 - End-zu-End-Anastomosen
 - gestielte/ freie Transplantate
- Änderungen nach Striktur: deutlich mehr Kollagen (Narbenbildung), keine parallele Anordnung mehr, viel spongiöser

▼ Herstellung

- Biopsat/ Blasenspülflüssigkeit → Isolierung und Kultivierung → Induktion der Stratifizierung → Autologes mehrlagiges Urotheltransplantat
- Marker zur Bestätigung:
 - AE1/AE3 (gesamtes Urothel)
 - CK20 (Schirmzellen)
 - p63 (Basalzellen)
 - E-Cadherin (Desmosome)
 - ZO-1 (tight junctions)
- → Vergleichbare Histologie zu nativem Gewebe
- Erfolgreiche Integration in Klein und Großtiermodelle

GMP

▼ Zusammenfassung

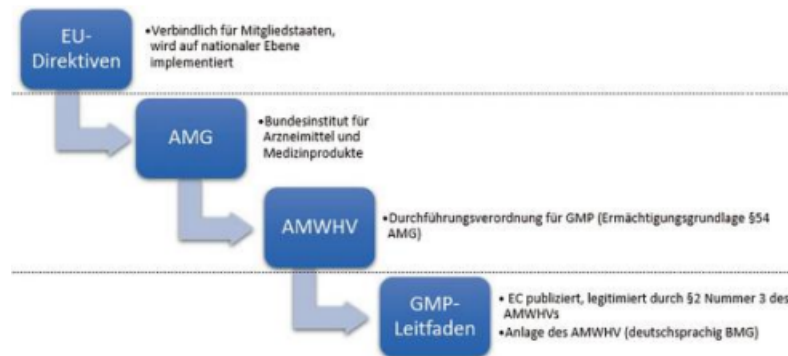
▼ Klinische Applikation

- Etablierung in Minipigs
 - Striktursetzung durch Thermokoagulation
 - Häutchenapplikation
 - + / - Stabilisierung mit Fibrin
- sehr gute Verträglichkeit

▼ GMP

= Good Manufacturing Practice / Gute Herstellungspraxis

- Richtlinien zur Qualitätssicherung bei Herstellung von Arzneimitteln, Wirkstoffen, pharmazeutische Produkte
- Sicherstellung der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln
- GMP ist gesetzlich vorgeschrieben



- aktuelle GMP sind Antworten auf Arzneimittelzwischenfälle

▼ Inhalt der Richtlinien

- Qualitätsmanagement
 - Hygiene und Personal
 - Produktionsumgebung
 - Validierung und Kontrolle
- Maximale Sterilitäts- & Qualitätsanforderungen

EBM

▼ Zusammenfassung

= Evidenzbasierte Medizin → Beweis, Nachweis, bezieht sich auf Informationen aus klinischen Studien

- bei der Entwicklung/ Erforschung medizinischer Geräte und Arzneimittel sollen empirischen Wirksamkeiten nachgegangen werden

▼ Warum EBM?

- Weder theoretische Überlegungen noch Expertenmeinungen sind allein ein guter Ratgeber
- Nur weil etwas etabliert ist, bedeutet es nicht, dass es nicht schadet oder es etwas erfolgreicher gibt
- Selbst wenn Patienten durch nutzlose Therapien keinen Schaden erleiden, kann dies doch wertvolle Ressourcen verschwenden
- wendet Grundsätze der EBM auf Entwicklung, Bewertung und Anwendung an

1. Systematische Forschung

- Beantwortbare Frage formulieren

- Literatursuche (PICO-Schema: Patient, Intervention, Comparison, Outcome)

2. Kritische Bewertung

- Validität (intern: frei von Bias, extern: Allgemeingültigkeit)
- klinische Relevanz

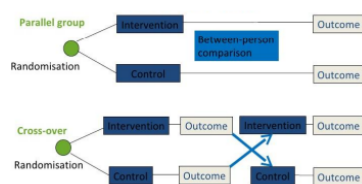
3. Integration in die klinische Praxis

4. Kontinuierliche Evaluation

5. Qualitätssicherung

▼ Studiendesigns

- Klinische Interventionsstudie (RCT)



1a	Systematisches Review von RCTs
1b	Gute einzelne RCT mit engem Konfidenzintervall
1c	Alle-oder-keiner-Prinzip
2a	Systematisches Review gut geplanter Kohortenstudien
2b	Gut geplante Kohortenstudie oder RCT mäßiger Qualität
2c	Evidenz durch Outcome-Research-Studie
3a	Systematisches Review gut geplanter Fall-Kontrollstudien
3b	Fall-Kontroll-Studie
4	Fallserien/Kohorten- und Fall-Kontrollstudien mäßiger Qualität
5	Expertenmeinung ohne explizit kritische Bewertung oder basierend auf physiologischen Modellen, Laborforschungsergebnissen oder „first principles“

▼ Bias

= systematische Fehlschätzung

- Arten:
 - Selektionsbias: ungleiche Zusammensetzung der Vergleichsgruppen
 - Performance Bias: eine Gruppe erhält eine zusätzliche Behandlung, die nicht im Rahmen der Studie untersucht wird
 - Detection Bias: entsteht durch unterschiedliche Verfahren zur Feststellung von Endpunkten in den Gruppen
 - Attrition Bias: Verzerrung durch Studienabbrecher
 - Reporting Bias: Verzerrung durch selektives Berichten
- Methoden um Bias zu minimieren
 - Randomisierung und verdeckte Gruppenzuteilung zur Vermeidung von Selektionsbias
 - Verblindung des ärztlichen Personals zur Reduzierung von Performance Bias
 - Einheitliche Untersuchungsverfahren
 - verblindete Erhebung der Zielgrößen zur Vermeidung von Detection Bias
 - Intention-to-treat-Auswertung zur Minimierung von Attrition Bias
- Confounder = Faktoren, die nicht untersucht werden, aber mit Exposition und Zielgröße assoziiert sind (Geschlecht, Rauchen, Alter)

Blasenkarzinom

▼ Zusammenfassung

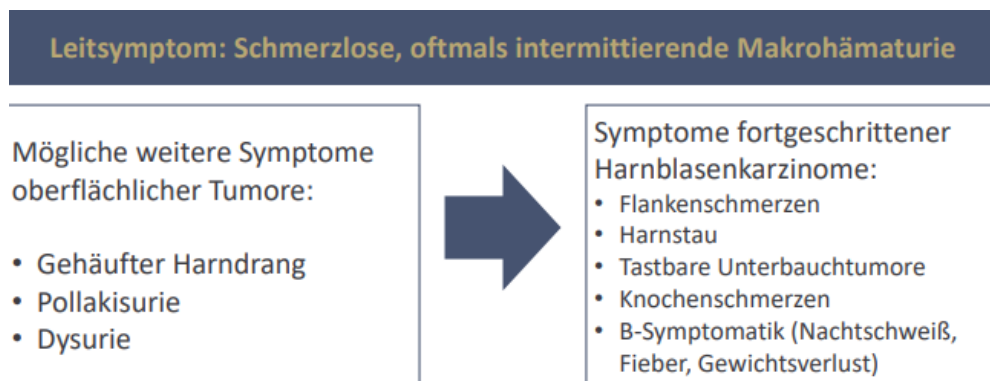
▼ Epidemiologie

- Männer > Frauen
- Durchschnittsalter bei Diagnose: 73-75 Jahre

▼ Risikofaktoren

- **Rauchen**
- **Arbeitsplatzexposition**
- Umweltbelastungen
- chronische Infektionen
- Bilharziose
- Ionisierende Strahlung
- Chemotherapien
- Genetische Prädisposition

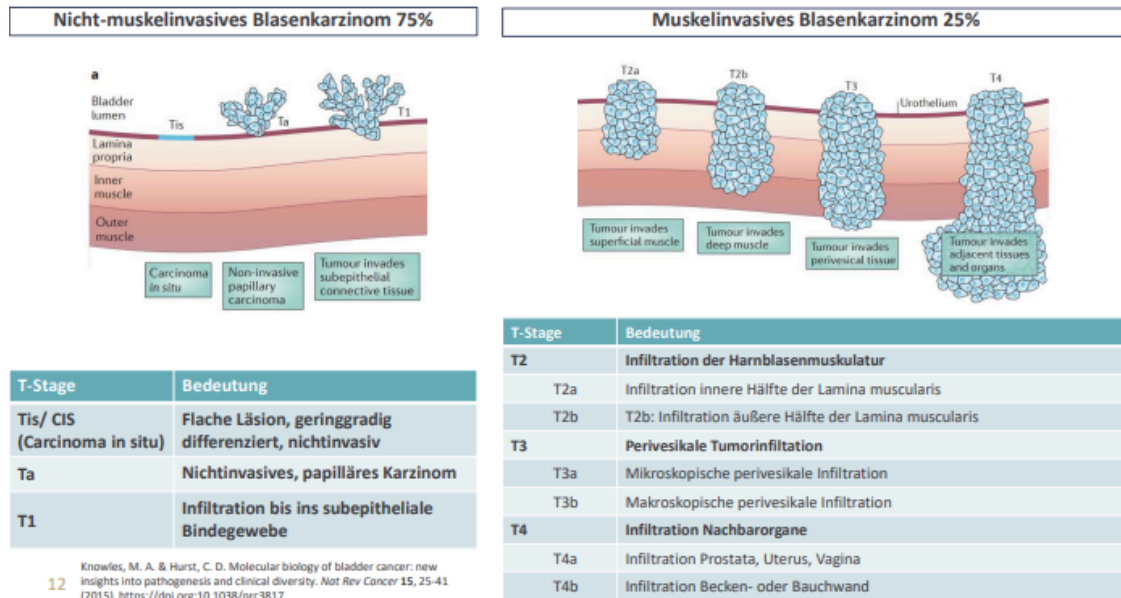
▼ Symptome



▼ Pathologie

- Histologie:
 - Urothelkarzinome 95%
 - Plattenepithelkarzinome 2%
 - Adenokarzinome (i.d.R. ausgehend vom Urachus) 1%
 - Kleinzelliges Karzinom (häufigste extrapulmonale Manifestation, sehr selten)
- Metastasierung:
 - Lymphogen:
 - Zunächst iliakal, obturatorisch, dann präsakral und aortal
 - Wahrscheinlichkeit der Lymphknotenmetastasierung:
 - pT1: 5%
 - pT2: 30%
 - pT3b: 60%

- Hämatogen:
 - Knochen, Leber, Lunge, Peritoneum, Gehirn
 - Wahrscheinlichkeit für Fernmetastasen ab pT3b: 50%



- Relevante Stadien:
 - NMIBC vs. MIBC ($\geq pT2$)
 - T4, jede Art der L- oder Fernmetastasierung führt zu Klassifikation als Stadium IV

▼ Diagnostik

- körperliche Untersuchung (Harnstau, tastbarer Tumor)
- Laboruntersuchungen (Urinzytologie, Hämaturie)
- Bildgebende Untersuchung (Sonographie, Zystoskopie)

	Sonographie	Röntgen	CT	MRT
Vorteile	Verfügbarkeit Auflösung Perfusion Kosten	Verfügbarkeit Kosten	Verfügbarkeit Rekonstruktion Anatomie Kurze Aufnahmezeit Ganzkörperstaging	Anatomie Funktionelle Bildgebung Hoher Weichteilkontrast (Ganzkörperstaging)
Nachteile	Reproduzierbarkeit Patienten- und Untersucherabhängig	Aussagekraft Strahlenexposition	Strahlenexposition Weichteilkontrast (geringer als MRT, zumeist aber ausreichend) Kontrastmittel	Kosten Verfügbarkeit Aufnahmedauer Artefaktanfällig Geräteabhängige Bildqualität (Kontrastmittel)

- Transurethrale Resektion der Blase (TUR-B zur Bestimmung des Stadiums)
 - Urinmarker als alternative zur Zystoskopie
 - nur experimentell, keine Leitlinienempfehlung
- Goldstandard: Zystoskopie und Urinzytologie
- MIBC: Routine-Labor + LDH, Schnittbildgebung

▼ Therapie

NMIBC	MIBC	mUC
Kuratives Therapiesetting	Kuratives Therapiesetting	Palliatives Therapiesetting
Transurethrale Resektion der Blase + intravesikale Instillationen mit MMC oder BCG	Radikale Zystektomie mit NAC oder AC	Systemtherapie mit cisplatinbasiertem Regime. Alternativen: Carboplatin und Checkpointinhibitoren
• Mitomycin C mit primärer Wirkung auf Rezidivwahrscheinlichkeit. • BCG reduziert Rezidiv- und Progressionswahrscheinlichkeit	• Harnableitung notwendig: kontinent vs. inkontinent • Verschiedene Formen der Harnableitungen mit Vor- und Nachteilen. • Wichtig: Gute Patientenselektion	• Avelumab Erhaltungstherapie nach Chemotherapie • Neue Systemtherapieoptionen: FGFR3 Inhibitoren, Antibody-drug conjugates