

mit
Uro-Onkologie

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Prostatakrebs

Die hormonale Therapie
und die metabolischen Risiken

„Active Surveillance“ bei PCa
mit intermediärem Risikoprofil

Strahlentherapie plus ADT
erhöht Überlebenschancen

Nierenzellkarzinom

Temsirolimus bei VEGF-refrak-
tärem mRCC

Harnblasenkarzinom

Nierenfunktion und die
perioperative Chemotherapie

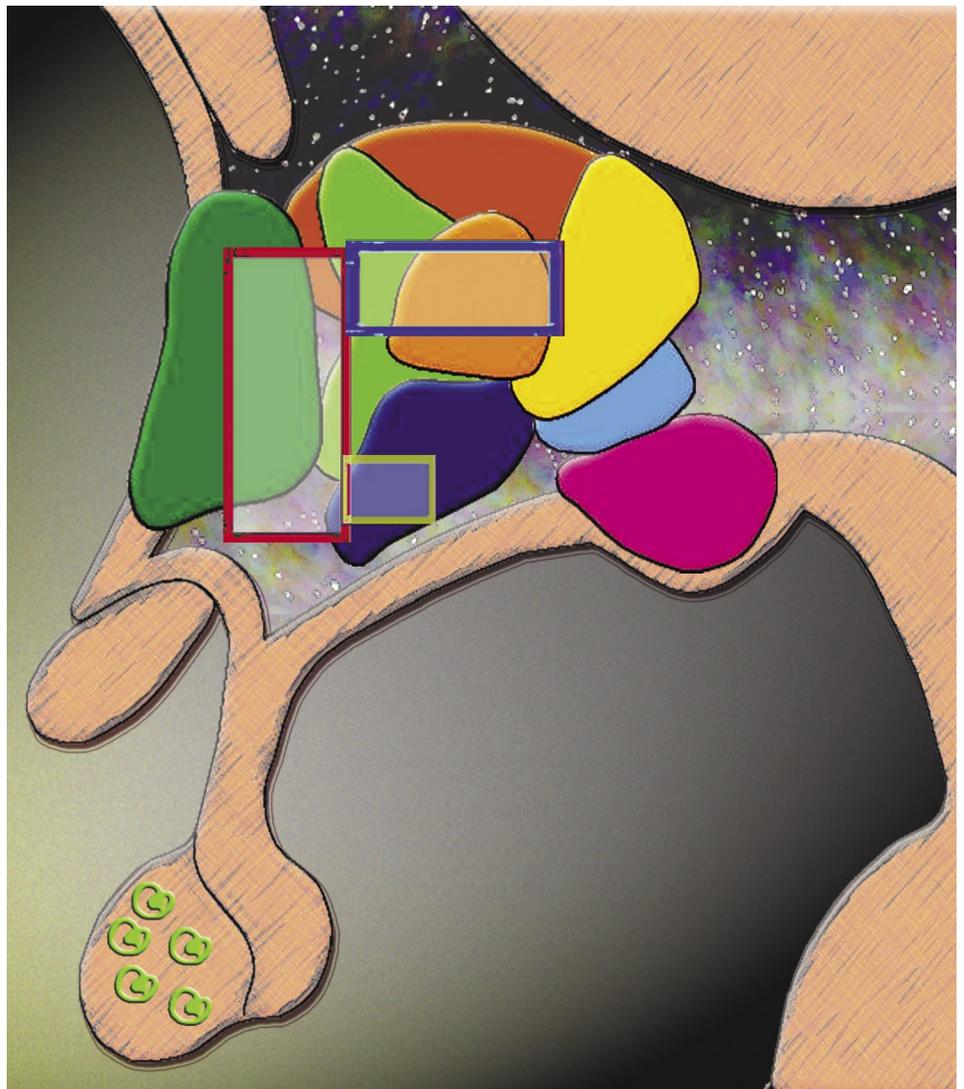
Andrologie/Urologie

Sexualstörungen bei Männern
mit Klinefelter-Syndrom

Körperliche Aktivität erhöht
Effektivität der PDE5-Hemmer

PDE5-Hemmer bessern BPH-
bedingte LUTS

Miktionsvolumina bei älteren
Männern



auch im Internet: www.andrologien.info



Anzeige

Inhalt

Andrologie/Urologie

- 4_Sexualstörungen bei Männern mit Klinefelter-Syndrom
- 4_Körperliche Aktivität steigert Effektivität der PDE5-Hemmer
- 5_PDE5-Hemmer bessern BPH-bedingte LUTS
- 5_Veränderte Miktionsvolumina bei älteren Männern
- 6_POTENT I und II: Zentrale Studien zur orodispersiblen Vardenafil-Darreichungsform
- 7_Testosteronspiegel bei Androgen-unabhängigen Krebsarten
- 7_Ältere Sporttreibende und undiagnostizierter Testosteronmangel

Medizinrecht

- 10_Erstattungsfähigkeit reproduktionsmedizinischer Maßnahmen

Uro-Onkologie

- 12_Androgendeprivation bei Prostatakrebs
Die hormonale Therapie birgt erhebliche metabolische Risiken
- 15_„Active Surveillance“ auch bei Prostatakrebs mit intermediärem Risikoprofil
- 15_Strahlentherapie zusätzlich zur ADT erhöht Überlebenschancen
- 16_Prostatavolumen und die Sexualfunktion nach radikaler Prostatektomie
- 16_Beeinflussung des Serum-PSA-Spiegels durch Diabetes mellitus

Nierenzellkarzinom

- 17_Temsirolimus bei VEGF-refraktärem mRCC
- 17_Synergistischer Antitumoreffekt von Sorafenib und Interferon- α

Harnblasenkarzinom

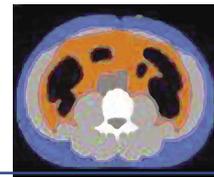
- 18_Einfluss der Nierenfunktion auf die Eignung für perioperative Chemotherapie
- 18_Diagnose und Kontrolle von Urothelkrebs mit NMP22 BladderChek-Test

Berichte/Meldungen/Pharmainformationen

- 8_Bessere Prostatakrebsdiagnose mit neuem Ultraschall-Verfahren
- 11_Abirateron - ein neuer oraler Testosteron-Blocker bei mHRPC
- 19_Gelclair®: Effektive Behandlungsoption bei oraler Mukositis
- 19_Antikörper-basierte Therapie in der Osteonkologie
- 20_Nutzen der Brachytherapie bei Prostatakrebs im Frühstadium
- 21_Einmal täglich Tadalafil als Baustein der ED-Therapie
- 22_Neues Verfahren für Medikamententests
- 23_Impressum



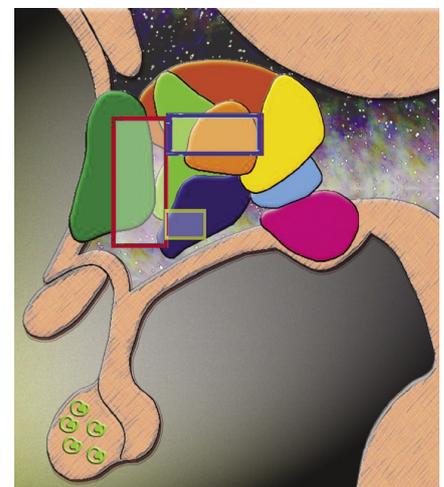
12_Uro-Onkologie



12_Androgendeprivation bei Prostatakrebs



20_Nutzen der Brachytherapie



Titelbild: Muster der zerebralen Aktivierung.

- Heterosexuelle Männer
- Heterosexuelle Frauen
- Homosexuelle Männer + heterosexuelle Frauen

Sexualstörungen bei Männern mit Klinefelter-Syndrom

Patienten mit Klinefelter Syndrom (KS) gelten allgemein als infertil und weisen bekanntermaßen einen hypergonadotropen Hypogonadismus auf. Andererseits sind bei solchen Männern kaum Zusammenhänge mit Sexualstörungen untersucht worden. Diesbezüglich wurden Patienten, die sich aufgrund sexueller Probleme in ärztliche Behandlung begeben hatten, systematisch hinsichtlich dem Vorliegen eines KS getestet

Insgesamt 1 386 aufeinander folgende Patienten einer andrologischen Ambulanz für Sexualprobleme wurden hinsichtlich einer hypogonadalen Symptomatik sowie Faktoren im Zusammenhang mit ED befragt und gründlich körperlich untersucht. Bei allen Männern mit einem Hodenvolumen unter 6 ml (n=34) wurde eine Karyotypisierung vorgenommen. Identifizierte KS-Patienten wurden im Verhältnis 1:4 mit XY-Kontrollen derselben Kohorte verglichen.

Im Studienkollektiv wurden 23 (1,7 %) Männer mit KS identifiziert. Diese Pati-

enten waren im Durchschnitt jünger als die Kontrollen und waren signifikant häufiger hypogonadal. Unter ihnen gaben fünf eine schwergradige ED an und bei 14 wurde ein hyperaktives sexuelles Verlangen, bei zweien eine Ejaculatio praecox sowie bei einem eine verzögerte Ejakulation registriert.

Beim Vergleich von KS-Patienten und altersgleichen Kontrollen mit übereinstimmenden Rauchgewohnheiten wie auch Testosteronspiegeln resultierten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens von Sexualstö-

rungen. Deutlich häufiger kamen bei Männern mit KS ein niedriger Bildungsgrad, Kryptorchismus und eine zögerliche pubertäre Entwicklung vor. *Red. ◀*

Sexuelle Funktionsstörungen bei Klinefelter-Patienten sind weniger spezifisch Syndrom-assoziiert als vielmehr durch den zugrunde liegenden Hypogonadismus verursacht.

Weitere Untersuchungen müssen klären, inwieweit die bei Männern mit KS häufig auftretenden Sexualstörungen durch die bei Nachweis eines KS ohnehin obligatorische Testosteron-Substitutionstherapie gelindert werden können.

Corona G, Petrone L, Paggi F, et al. 2010. Sexual dysfunction in subjects with Klinefelter's syndrome. *Int J Androl* 33:574-580.

Körperliche Aktivität steigert Effektivität der PDE5-Hemmer

Körperliche Aktivität gilt als präventiver Faktor für kardiovaskuläre Krankheiten. In einer Interventionsstudie wurde ein erheblicher Beitrag körperlicher Aktivität zum Behandlungserfolg bei ED mit PDE5-Inhibitoren ermittelt.

Die Studie wurde mit 60 Patienten durchgeführt, die sich aufgrund von ED neu in ärztliche Behandlung begeben hatten. Die Männer wurden randomisiert auf zwei Gruppen

verteilt: In der Behandlungsgruppe erhielten sie einen PDE5-Hemmer und wurden angewiesen regelmäßig drei oder mehr Stunden wöchentlich aerobes Training zu absolvieren. In der Kontrollgruppe wurde nur mit einem PDE5-Hemmer behandelt. Zu Beginn der Prüfung und nach drei Behandlungsmonaten wurde der International Index of Erectile Function (IIEF)-15 Score ausgefüllt.

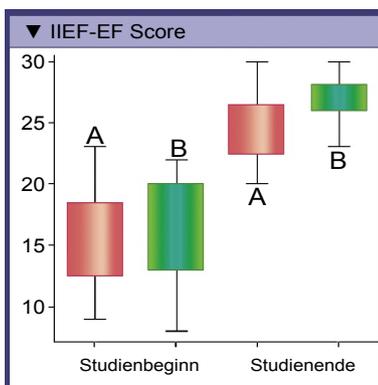
Die Dauer der körperlichen Aktivität in der Behandlungsgruppe betrug 3,4 Stunden pro Woche und in der Kontrollgruppe 0,43 Stunden pro Woche. Nach dreimonatiger Behandlung war die erektile Funktion in der Behandlungsgruppe signifikant besser als in der Kontrollgruppe (p=0,003; **Abb.**).

Höhere Scores in der Behandlungs- gegenüber der Kontrollgruppe wurden auch in den IIEF-Domänen sexuelles Verlangen (7,18 vs. 6,46), Zuversicht (4,07 vs. 3,53) Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr (11,25 vs. 9,85) und Gesamtzufriedenheit (8,07 vs. 7,17) registriert. *Red. ◀*

Durch körperliche Aktivität lässt sich die Wirksamkeit der PDE5-Hemmer bei erektiler Dysfunktion noch steigern.

Die Autoren regen an, körperliche Aktivität in der Behandlung von ED zusammen mit der pharmakologischen Therapie nicht nur als präventive sondern auch als kurative Maßnahme in Betracht zu ziehen.

Maio G, Saraeb S, Marchiori A, 2010. Physical activity and PDE-5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction: results of a randomized controlled trial. *J Sex Med* 7:2201-2208.

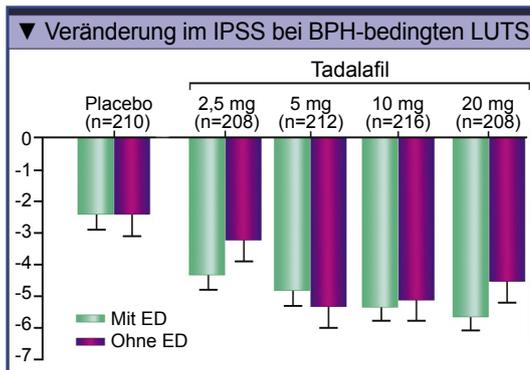


PDE5-Hemmer bessern BPH-bedingte LUTS

Eine aktuelle Studie zeigt vorteilhafte Effekte der PDE5-Inhibitoren bei Männern mit Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) in Verbindung mit einer benignen Prostatahyperplasie (BPH).

Männer mit BPH-assoziierten LUTS mit oder ohne ED erhielten zwölf Wochen lang täglich Tadalafil in unterschiedlicher Dosierung oder Placebo. Unabhängig vom

Vorliegen einer ED verbesserten sich der International Prostate Symptom Score (IPSS; **Abb.**), die Bewertung der IPSS-Frage in Verbindung mit der Lebensqualität und der BPH Impact Index [1].



Mechanismen, die zur Linderung von LUTS bei Einnahme eines PDE5-Inhibitors führen, sind noch nicht geklärt. Diesbezüglich wurden in einer koreanischen Untersuchung bei BPH-Patienten nach einmaliger Gabe von Tadalafil oder Udenafil die Spiegel an zyklischem Adenosin- und zyklischem Guanosinmonophosphat (cAMP, cGMP) im Plasma wie auch im prostatistischen Gewebe bestimmt. Hier

bei zeigte sich ein signifikanter Anstieg der beiden Signalmoleküle, der im prostatistischen Gewebe stärker ausgeprägt war als im Plasma [2]. *Red. ◀*

Männer mit BPH-bedingten LUTS, die einmal täglich mit Tadalafil behandelt wurden, hatten gegenüber Placebo eine signifikante Besserung ihrer Beschwerden.

Die Veränderung im IPSS war bei Patienten mit oder ohne ED vergleichbar stark ausgeprägt.

[1] Broderick GA, Brock GB, Roehrborn CG, et al. 2010. Effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia in men with and without erectile dysfunction. *Urology* 75:1452-1459.

[2] Zhao C, Kim SH, Lee SW, et al. 2010. Activity of phosphodiesterase type 5 inhibitors in patients with lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *BJU Int* Nov 5 [Epub ahead of print].

Veränderte Miktionsvolumina bei älteren Männern

Das maximale Miktionsvolumen steht in enger Beziehung zu LUTS (lower urinary tract symptoms). Bislang gibt es aber keine in longitudinalen Studien ermittelten Daten zu Veränderung der Miktionsvolumina bei Männern mit zunehmendem Alter. Diesbezüglich wurden im Abstand von einigen Jahren Miktionsprotokolle von älteren Männern ausgewertet.

Die longitudinale Studie wurde mit 1 688 Männern im Alter von 50 bis 78 Jahren durchgeführt. Die Daten wurden anhand von Miktionsprotokollen mit Bestimmung der 24-Stunden-Urinmenge sowie Ermittlung der maximalen und durchschnittlichen Miktionsmenge erhoben. Nachbeobachtungen erfolgten nach 2,1, 4,2 und 6,5 Jahren.

Bei Aufnahme in die Studie hatten die meisten Männer keine oder nur leichte LUTS. Der IPSS (International Prostate Symptom Score) erhöhte sich im Verlauf der Untersuchung zwar geringfügig, dennoch hatten die Männer überwiegend allenfalls leichte Beschwerden.

Für das maximale und das durchschnittliche Miktionsvolumen wurde mit zunehmendem Alter jeweils eine kleine, aber statistisch signifikante Verringerung festgestellt (400 ml auf 380 ml bzw. 245 ml auf 240 ml). Das Volumen des 24-Stunden-Sammelurins blieb hingegen konstant, so dass sich die Miktionsfrequenz erhöhte. Für die 24-Stunden-Sammelurinmenge und das durchschnittliche Miktionsvolumen wurde eine positive Korrelation mit dem Alkoholkonsum ermittelt. Eine negative Korrelation bestand zwischen maximalem sowie durchschnittlichem Miktionsvolumen und dem Eintrittsalter wie auch der Nachbeobachtungszeit.

Bluthochdruck, die Einnahme von Diuretika und Restharn standen im Zusammenhang mit einer erhöhten 24-Stunden-Sammelurinmenge. *Red. ◀*

Bei älteren Männern verringern sich das maximale und durchschnittliche Miktionsvolumen, während die 24-Stunden-Urinmenge gleich bleibt.

Miktionsprotokolle von drei oder mehr Tagen können ein wertvolles Hilfsmittel sein, um bei Männern mit LUTS das Augenmerk auf Störungen im Bereich der Harnblase zu lenken.

van Doorn B, Kok ET, Blanker MH, et al. 2011. The natural history and predictive factors of voided volume in older men: the Krimpen Study. *J Urol* 185:213-218.

POTENT I und II: Zentrale Studien zur orodispersiblen Vardenafil-Darreichungsform

Mit der am 1. Februar 2011 auf den Markt gekommenen Levitra 10mg-Schmelztablette steht zur Behandlung von erektiler Dysfunktion (ED) mit Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Inhibitoren eine Darreichungsform mit erhöhter Bioverfügbarkeit zur Verfügung. In einer gemeinsamen Analyse der zwei zentralen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit der Vardenafil 10mg-Schmelztablette wurde insbesondere geprüft, ob Alter oder zugrunde liegende Krankheiten das Behandlungsergebnis beeinflussen.

Die zusammengefasste Analyse der multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien POTENT I und II, in denen jeweils die Wirksamkeit und die Sicherheit der Vardenafil-Schmelztablette und Placebo verglichen worden waren, beruht auf den Behandlungsdaten von insgesamt 686 Männern mit ED (Intention-to-Treat-Population). In beiden Studien lag der Anteil an Männern mit einem Alter von 65 Jahren und darüber bei ca. 50%. Primär wurden die Domäne erektile Funktion des International Index of Erectile Function (IIEF-EF) sowie die Fragen 2 und 3 des Sexual Encounter Profile (SEP2 und SEP3) erfasst.

Die mittleren Baseline Least Squares (LS)-IIEF-EF Scores in der Placebo- und Vardenafil-Gruppe betragen 12,8 bzw. 12,3, entsprechend moderater ED. Sie stiegen bis zur 12. Behandlungswoche auf 14,1 bzw. 21,1. Eine signifikante Erhöhung des IIEF-EF Score wurde bei Patienten mit ausgangs leichter, moderater und schwerer ED registriert – ebenso ungeachtet zugrunde liegender Krankheiten wie Diabetes mellitus, Dyslipidämie und Hypertonie wie auch einem Alter ≥ 65 Jahre. In ähnlicher Weise waren auch die Erfolgsraten bei SEP2 und SEP3 (Abb.) signifikant verbessert.

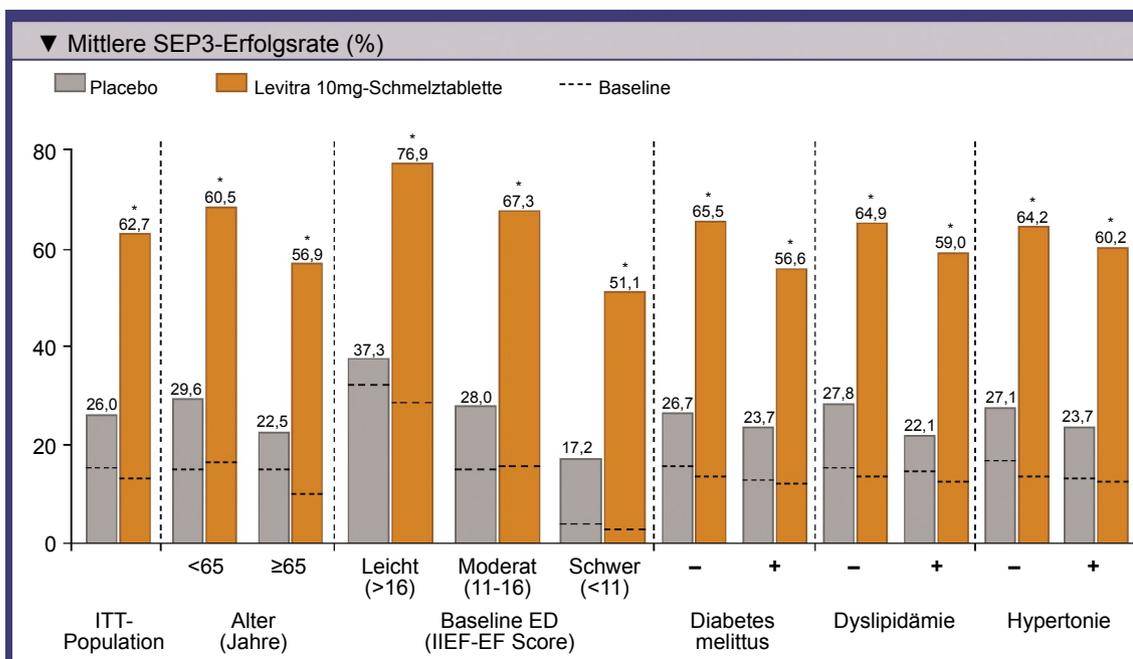
Als Nebenwirkungen traten die für PDE5-Inhibitoren charakteristischen

Symptome wie Kopfschmerzen, verstopfte Nase, Benommenheit und Dyspepsie in milder oder moderater Ausprägung bei den Patienten der Verum-Gruppe häufiger auf als in der Placebo-Gruppe.

Red. ◀

Die orodispersible Formulierung von Vardenafil verbessert die erektile Funktion ungeachtet der Schwere einer ED, dem Alter der Patienten und zugrunde liegender Krankheiten. Die Levitra 10mg-Schmelztablette stellt für zahlreiche Patienten mit ED eine willkommene, gut geeignete, neue Option zur Therapie mit einem PDE5-Inhibitor dar.

Sperling H, Gittelman M, Norenberg C, et al. 2011. Efficacy and safety of an orodispersible vardenafil formulation for the treatment of erectile dysfunction in elderly men and those with underlying conditions: an integrated analysis of two pivotal trials. J Sex Med 8:261-271.



Least Squares mittlere Sexual Encounter Profile 3 (SEP3; Andauern der Erektion bis zum erfolgreichen Geschlechtsverkehr)-Erfolgsrate zu Beginn und nach zwölfwöchiger Behandlung mit der Levitra 10 mg-Schmelztablette oder Placebo bei der Intention-to-Treat (ITT)-Population, bei unterschiedlicher Ausprägung der erektilen Dysfunktion (ED), bei Männern unterschiedlicher Altersstufen und bei Patienten mit Grunderkrankungen. IIEF-EF = International Index of Erectile Function der Domäne erektile Funktion (Sperling H, et al. 2011).

Testosteronspiegel bei Patienten mit Androgen-unabhängigen Krebsarten

Krebspatienten erleiden häufig eine deutliche Minderung ihrer Lebensqualität durch Beschwerden, die auf hormonelle Veränderungen zurückzuführen sind. Die Häufigkeit hypogonadaler Symptome bei Männern mit einer nicht Androgen-abhängigen Krebserkrankung wurde untersucht.

Untersuchungen bei Männern mit unterschiedlichen Krebserkrankungen ergaben eine Korrelation zwischen niedrigen Testosteronspiegeln und einem schlechten Ernährungszustand.

Blutproben und Krankenakten von Krebspatienten (kein Prostata-, Hoden- oder Brustkrebs) ohne bekannten Hypogonadismus wurden analysiert. Per validierter Fragebögen wurden physische, soziale, emotionelle und funktionelle Befindlichkeiten sowie sexuelle Probleme erhoben.

Der mediane Spiegel an Gesamttestosteron bei 428 männlichen Krebspatienten (mittleres Alter: 62 Jahre) betrug 3,10 ng/ml. In 48 % der Fälle lag das Gesamttestosteron unter 3,0 ng/ml im Mittel bei 1,76 ng/ml. Bezogen auf das freie Testosteron (<0,52 pg/ml) und das bioaktive Testosteron (<0,95 ng/ml) waren 78 % bzw. 66 % der Patienten hypogonadal. Bei den hypogonadalen Patienten war die Lebensqualität herabgesetzt und es wurden Einschränkungen der Sexualfunktionen registriert. *Red.* ◀

Hypogonadismus trat unerwarteterweise häufig auf, wobei die Entdeckungsrate mit freiem Testosteron und bioaktivem Testosteron höher lag als mit Gesamttestosteron.

Mit der Zunahme an Langzeitüberlebenden bei Krebspatienten gewinnen Risiken eines Testosteronmangels wie Osteopenie, beeinträchtigte Kognition, metabolisches Syndrom und beeinträchtigte Lebensqualität vermehrt Bedeutung.

Fleishman SB, Khan H, Homel P, et al. 2010. Testosterone levels and quality of life in diverse male patients with cancers unrelated to androgens. *J Clin Oncol* 28:5054-5060.

Undiagnostizierter Testosteronmangel bei älteren Sporttreibenden

Zunehmend häufig betreiben auch ältere Männer intensiv Freizeitsport. Die Frage, ob es dabei – möglicherweise über die Beeinflussung des neuroendokrinen Systems – zu einer Erniedrigung des Serum-Testosteronspiegels kommt, wurde in einer Pilotstudie zur Prävalenz und den Symptomen eines undiagnostizierten Testosteronmangels bei alternden Sport treibenden Männern zu klären versucht.

Während moderate sportliche Aktivität bei der Vermeidung und in der Behandlung von Sexualstörungen als hilfreich angesehen wird, mehren sich die Indizien für eine schädliche Wirkung von intensivem Ausdauertraining auf die hypothalamisch-hypophysär-gonadale (HHG)-Achse.

Bei 183 über 50 Jahre alten Sport treibenden Männern wurden Hormonbestimmungen durchgeführt und Symptome eines Hypogonadismus registriert. Identifizierte hypogonadale Sportler wurden mit als Kontrollen dienenden eugonadalen Sportlern verglichen.

Das Durchschnittsalter der Teilnehmer betrug 61,9±7,5 Jahre. Bei 12 % der Männer des Gesamtkollektivs wurde ein stark ausgeprägter Testosteronmangel (Gesamttestosteron: <8 nmol/l) und bei 18 % ein leicht ausgeprägter Testosteronmangel (Gesamttestosteron: 8-12 nmol/l) ermittelt. In der Subgruppe von Athleten über 70 Jahre alt waren es entsprechend 27,5 % bzw. 25,0 %.

Hypogonadale und eugonadale Sportler unterschieden sich allerdings nicht bezüglich ihrer unspezifischen Symptome eines Hypogonadismus sowie ihrer International Index of Erectile Function 15 (IIEF-15)

und Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D) Scores. *Red.* ◀

Bei einem signifikanten Prozentsatz älterer, intensiv Sport treibender Männer wurde ein bis dato undiagnostizierter Hypogonadismus festgestellt.

Auch wenn die Symptome eines Hypogonadismus bei den Sport treibenden Männern in den meisten Fällen nicht sonderlich stark ausgeprägt waren und kein signifikanter Unterschied zu den eugonadalen Kontrollen bestand, zeigte es sich doch, dass sportliche Aktivität per se Symptome beeinflussen kann, die unter Umständen einem Hypogonadismus zugeschrieben sind.

Di Luigi L, Sgrò P, Fierro V, et al. 2010. Prevalence of undiagnosed testosterone deficiency in aging athletes: does exercise training influence the symptoms of male hypogonadism? *J Sex Med* 7:2591-2601.

Prostatakrebs punktgenau diagnostizieren: Neues Ultraschall-Verfahren

Das Prostata-Biopsiesystem-Verfahren (BiopSee®) dient der Erkennung von Prostatakrebs. In Kombination mit der Hochfeld-Magnet-Resonanztomographie (Hochfeld-MRT) ist es ein bildgebendes Verfahren für die Prostata mit einer neuen Ultraschall-Technik. So können Ärzte punktgenau und nachvollziehbar an bestimmten Orten Gewebeproben entnehmen.

Neben einer verbesserten Genauigkeit hat die neue Biopsiemethode noch einen weiteren Vorteil für die Patienten. Da die Gewebeprobe nicht wie üblich durch den Enddarm, sondern durch die Haut des Damms gewinnt, werden Risiken wie Nachblutungen oder anschließendes Fieber verringert.

Prostatakrebs erkennen, wenn er heilbar ist

Mit der neuen Biopsie-Methode diagnostizieren Ärzte, ob Tumorgewebe tatsächlich vorhanden ist. Ebenfalls lässt sich feststellen, wo der Tumor sich genau befindet und wie groß und aggressiv er ist. So kann diese aussagekräftige Biopsie-Grundlage für die individuelle Entscheidung sein, ob überhaupt eine Therapie erfolgen muss und wenn ja, welche. Man kann den Patienten nun gezielter Therapien vorschlagen und ihnen belastende Behandlungen ersparen. Dabei haben sie im Blickfeld: so viel Tumorthherapie wie nötig und so wenig Belastung für den Patienten wie möglich.

Ultrapräzise Hochfeld-MRT-gestützte Navigation für die Prostatabiopsie

Das Endprodukt des BiopSee® ist ein dreidimensionales Bild der Prostata, auf dem der Arzt genau erkennen kann, wo Gewebeproben entnommen wurden und in welchen Regionen sich tumorverdächtiges Gewebe befindet. Das ist wichtig, weil Krebszellen in der Prostata an verschiedenen Stellen auftreten und unterschiedlich aggressiv sein können. So kann jeder

eventuelle Krebsbefund exakt lokalisiert und dem entsprechenden Bösartigkeitsgrad zugeordnet werden.

Präzise Diagnose

Zunächst liefern die Radiologen am Deutschen Krebsforschungszentrum mit ihrem MRT-Gerät detaillierte Bilder der Prostata, auf denen tumorverdächtige Areale markiert werden. Die Hochfeld-MRT ermöglicht es neben morphologischen Auffälligkeiten auch die Durchblutung, den Stoffwechsel und die Zelldichte in der Prostata zu untersuchen. Es ist damit das derzeit empfindlichste Verfahren zur Entdeckung tumorverdächtiger Areale in der Prostata. Während der Biopsie werden diese Bilder mit den aktuell gewonnenen Bildern eines hochauflösenden Ultraschallgerätes übereinander gelegt, so dass die Daten des MRTs direkt auf dem Bildschirm des Ultraschallgerätes erscheinen. Dadurch können die Gewebeproben punktgenau dort entnommen werden, wo vorher verdächtige Areale gefunden wurden.

Die Urologische Universitätsklinik Heidelberg, Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Markus Hohenfellner, hat als eine der ersten Kliniken das Prostata-Biopsiesystem in Betrieb genommen. Die Untersuchung wird im Deutschen Krebsforschungszentrum, Abteilung Radiologie, durch die Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Heinz-Peter Schlemmer vorbereitet. Das Universitätsklinikum Heidelberg und das Deutsche Krebsforschungszentrum sind Träger des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg und arbeiten zusammen daran, die umfassende Versorgung von Krebspatienten zu verbessern. ◀

Weitere Informationen: Dr. med. Boris A. Hadaschik, Urologische Universitätsklinik Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 110, 69120 Heidelberg, E-Mail: Boris.Hadaschik@med.uni-heidelberg.de

Basistext

Anzeige



Erstattungsfähigkeit reproduktionsmedizinischer Maßnahmen

Wenn man sich als Jurist im Moment mit der Reproduktionsmedizin befasst, kommt man an der PID nicht vorbei. Das Strafurteil des BGH vom 6.07.2010 (Az.: 5 StR 386/09) hat zwar die Frage beantwortet, ob und unter welchen Kautelen sie straflos ist. Es wirft aber nicht wenige neue Fragen auf, nämlich solche über die Aufklärung zur PID sowie haftungs- und (sozial-)versicherungsrechtliche Fragen (s. dazu Krüger/Gollnick, *Der Gynäkologe* 2010, 955). Die wissenschaftlichen Stellungnahmen zur PID überbieten sich. Mitte Januar hat die Leopoldina eine solche vorgelegt. Der Deutsche Ethikrat legt im März nach. Vielleicht aber sind Urteil und Stellungnahmen bald schon wieder obsolet, jedenfalls in Teilen. Ende Februar verhandelt die Große Kammer des Menschengerichtshofs in Straßburg über die gesetzlichen Restriktionen der künstlichen Fortpflanzung in Österreich. Die Entscheidung wird an Deutschland nicht vorbeigehen. Zwar sehen wir nicht, wie Österreich, das Verbot der heterologen Insemination vor, wohl aber ebenfalls ein strafbewehrtes Verbot der Eizellspende. Wenn die Große Kammer die Entscheidung der Kleinen Kammer am Menschengerichtshof hält, wonach diese Einschränkungen konventionswidrig sind, wird Deutschland nachbessern müssen. Für Reproduktionsmediziner heißt es deshalb, am juristischen Ball zu bleiben.

Darüber darf man aber seine Hausaufgaben nicht vergessen. Jenseits der PID gibt es „normale“ In-vitro-Fertilisationen. Bei diesen müssen Patienten über medizinische Aspekte anhand der – nicht rechtsverbindlichen – Musterrichtlinie der Bundesärztekammer zur assistierten Reproduktion beraten werden. Dem Arzt obliegt daneben aber noch die sog. wirtschaftliche Aufklärung, etwa in der Frage der Erstattungsfähigkeit einer vom

Patienten begehrten medizinischen Maßnahme (s. dafür Krüger, *andrologien.info* 2004, 150). Von daher ist Reproduktionsmedizinern die Kenntnis einer Entscheidung des BGH vom 15.09.2010 anzuraten (Az.: IV ZR 187/07), jedenfalls in deren Grundzügen. Darin ging es um die Frage der Erstattungsfähigkeit der Kosten reproduktionsmedizinischer Maßnahmen (Inseminationsbehandlungen und In-vitro-Fertilisationen mit intracytoplasmatischen Spermien-Injektionen) in der privaten Krankenversicherung.

Der Kläger hält beim beklagten Versicherungsunternehmen eine private Krankenversicherung mit Versicherungsbedingungen, welche in weiten Teilen mit den Musterbedingungen für die Krankheitskostenversicherung (MB/KK) übereinstimmen. Gemeinsam mit seiner – anderweitig privatversicherten – Ehefrau unterzog sich der Kläger mehrfach reproduktionsmedizinischen Maßnahmen, die sämtlich fehlschlagen. Die Beklagte übernahm lediglich einen Teil der Kosten und lehnte die Kostenübernahme im Übrigen ab, weil eine behandlungsbedürftige Krankheit trotz der vorgelegten Ergebnisse mehrerer Spermienuntersuchungen nicht hinreichend belegt sei und des Weiteren nicht ausreichend geklärt sei, inwieweit Fertilisationsstörungen bei der Ehefrau vorlägen. Wengleich das Urteil primär das Verhältnis des (privatversicherten) Patienten zu seiner privaten Krankenkasse betrifft, strahlt es aber auf Reproduktionsmediziner insofern aus, als dass sie den Patienten beraten müssen, in welchem Maße er seiner Nachweispflicht gegenüber der Kasse nachkommt.

Eben darum ging es im vom BGH am 15.09.2010 entschiedenen Fall. Der von der Vorinstanz bestellte Sachverständige hat die vom Kläger vorgelegten Ejakulatsanalysen als nicht ausreichend angesehen, weil darin zwar eine Unfruchtbarkeit diagnostiziert wurde, nicht aber andere als

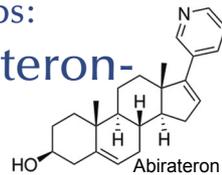
organische Ursachen, wie etwa Stress, jahreszeitliche Einflüsse oder Alkohol-, Nikotin- und Medikamentenmissbrauch, ausgeschlossen wurden. Daraufhin hat die Vorinstanz die Klage abgewiesen. Schlussendlich gab der BGH aber dem klagenden Mann Recht. Zur Begründung führt er aus, dass der Kläger lediglich den Nachweis des Vorliegens einer Krankheit erbringen muss und insofern mit der Konsequenz beweibelastet, dass die Klage im Falle eines non liquet (vgl. zum Begriff bloß Krüger, *andrologien.info* 2009, 16) abgewiesen wird. Darüber hinaus muss er nicht, um sich der Worte des BGH zu bedienen, „darlegen oder beweisen, auf welche Ursachen dieser Befund zurückzuführen ist und dass es sich bei diesen Ursachen ihrerseits um bedingungsmäßige Krankheiten handelt“, sodass auf übermäßigen Alkoholkonsum zurückgehende Unfruchtbarkeit beim Mann ebenfalls eine Krankheit ist, einmal abgesehen davon, dass Alkoholsucht gleichfalls eine Krankheit darstellt, jedenfalls unter gewissen medizinischen Voraussetzungen. Den Ursachen von – mit Blick auf Fertilitätsstörungen – positiven Ejakulatsanalysen muss man von daher nicht nachgehen, jedenfalls nicht aus versicherungsrechtlichen Gründen.

Zugleich stellt der BGH noch klar, dass der Umstand, inwiefern die Ehefrau des Beklagten durch eigene Fertilitätsstörungen zur Unmöglichkeit der natürlichen Fortpflanzung beiträgt, im zugrunde liegenden Fall irrelevant ist. Wenn klar ist, in welcher Weise die beiderseitige Unfruchtbarkeit der Eheleute medizinisch behandelt werden kann, müssen die einzelnen Schritte zwar in der Reihenfolge aufeinander abgestimmt sein, woran sich zugleich bemessen lässt, welche Maßnahmen welche Krankenkasse trägt. Wenn sich aber, wie es im Urteil heißt, dies nicht klären lässt, zumindest aber feststeht, dass beim Kostenerstattung begehrenden „Ehepart-

ner eine Fertilitätsstörung vorliegt, so ist die Behandlung, selbst wenn sie zugleich die körperlich bedingte Unfruchtbarkeit beider Partner überwinden soll, jedenfalls auch als eigene Heilbehandlung desjenigen Ehepartners anzusehen, bei dem die Fertilitätsstörung nachgewiesen ist“. Dies ist schon deshalb richtig, weil anderenfalls – im Falle beiderseitiger Unfruchtbarkeit ohne genaue Kenntnis des Zusammenwirkens der dafür maßgeblichen Ursachen – eine Krankenkasse wegen der Kostenübernahme auf die andere verweisen könnte und umgekehrt. Dies geht aber nicht an. Vielmehr geht ein solcher non liquet zu Lasten der beteiligten Krankenkassen, die sich allenfalls im Innenverhältnis um einen Ausgleich bemühen können, ohne im Außenverhältnis zum Patienten und Versicherungsnehmer die Kostenübernahme ablehnen zu dürfen.

Damit ist das BGH-Urteil vom 15.09.2010 zur Erstattungsfähigkeit reproduktionsmedizinischer Maßnahmen nicht wirklich neu und keinesfalls bahnbrechend. Immerhin bedurfte es im zugrunde liegenden Fall aber seines Urteils, nachdem die Vorinstanzen gegensätzlich geurteilt haben. Der langjährige Gang durch die Instanzen lässt sich aber vermeiden, wenn klar ist, welcher Nachweis für das Vorliegen einer Krankheit erforderlich ist. Weil es dabei um medizinische Fragen geht, sind die Ärzte mit im Boot und sollten Patienten nicht im Regen stehen und damit im Verhältnis zu den (privaten und gesetzlichen) Krankenkassen nicht allein lassen. Dabei wiederum ist die Kenntnis des Urteils in jedem Falle – und die Lektüre der voranstehenden Ausführungen hoffentlich – hilfreich. ◀

Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs: Abirateron - ein neuer oraler Testosteron-Blocker verlängert das Leben



Abirateron-Acetat, ein neuartiger Wirkstoff, blockiert im Körper die Bildung von Testosteron. Dieser orale Inhibitor der Androgensynthese, hemmt selektiv und irreversibel das Enzym CYP17, das eine Schlüsselstellung in der intrazellulären Testosteron-Biosynthese einnimmt. Dadurch sinkt die Hormonproduktion in den Hoden, den Nebennieren und der Prostata. Anlässlich des ESMO 2010 präsentierte Prof. Johann de Bono (London) die Zwischenanalyse der Ergebnisse einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie, COU-AA-301. Die Auswertung zeigt, dass Männer mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC), die mit Abirateron-Acetat plus Prednison/Prednisolon behandelt wurden, eine längere Gesamtüberlebenszeit haben als Patienten, die Prednison/Prednisolon plus Placebo erhielten. An dieser Studie hatten 1 195 Prostatakrebs-Patienten teilgenommen, bei denen nach einer Docetaxel-basierten Chemotherapie zum erneuten Tumorwachstum gekommen war.

Diese Phase-III-Studie wurde in 147 Zentren in 13 Ländern durchgeführt. Patienten mit mCRPC, die zuvor mit Docetaxel behandelt worden waren, wurde per Zufallsprinzip 2:1 Abirateron-Acetat (1 000 mg einmal täglich) plus Prednison/Prednisolon (5 mg 2x täglich) (n=797) oder Placebo plus Prednison/Prednisolon (n=398) ver-

abreicht. Primärer Endpunkt war die Gesamtüberlebenszeit (**Abb.**).

Patienten, die die Kombination Abirateron plus Prednison erhielten, lebten im Durchschnitt 14,8 Monate gegenüber 10,9 Monate in der Placebo-Gruppe. Auch für alle sekundären Studienendpunkte (Zeit bis zur Progression, progressionsfreies Überleben, PSA-Response) wurde ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Abirateron dokumentiert.

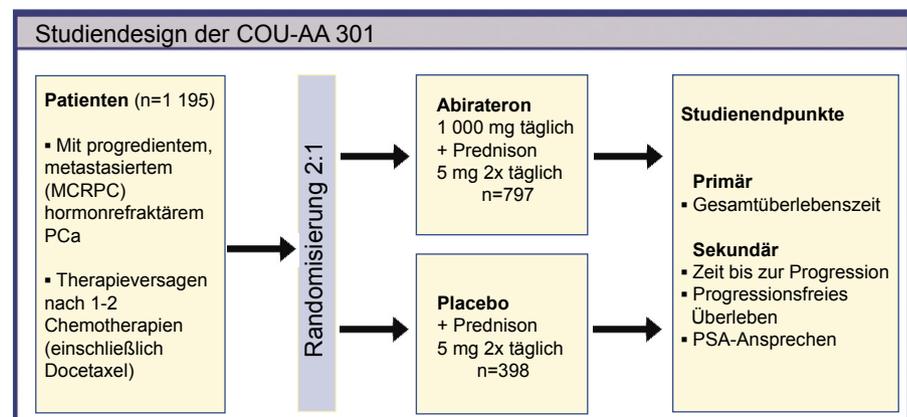
Die Nebenwirkungen wurden als akzeptabel beschrieben. Zu den häufigsten zählen Flüssigkeitsretention (30 %) sowie Hypokaliämie (17 %). Die Auswirkungen auf den Mineralokortikoid-Stoffwechsel sollen medikamentös beherrschbar sein.

Die Studie wurde vorzeitig gestoppt, da ein deutlicher Vorteil im Behandlungsarm mit Abirateron zu erkennen war. Seither werden auch die Patienten im Placebo-Arm mit Abirateron behandelt. Der Hersteller (Johnson & Johnson) hatte angekündigt, dass alle Patienten, die die Einschlusskriterien der Studie erfüllen, an einem „early access“-Programm teilnehmen können. Red. ◀

Quelle: De Bono, JS, et al. Abiraterone Acetate plus low dose prednisone improves overall survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer who have progressed after docetaxel-based chemotherapy: Results of COU-AA-301, a randomized double-blind placebo-controlled phase III Study. ESMO Congress 2010, Presidential Symposium.

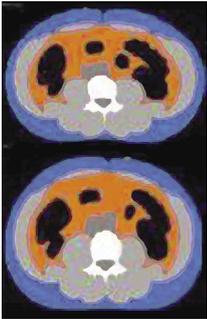


Verfasser:
RA Prof. Dr. iur. Matthias Krüger, Juristische Fakultät der Universität München, E-Mail: matthias.krueger@jura.uni-muenchen.de



Androgendeprivation bei Prostatakrebs

Die hormonale Therapie birgt erhebliche metabolische Risiken



Die Androgendeprivationstherapien (ADT) hat in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen und des metastasierten Prostatakarzinoms einen festen Platz. Sie bewirkt eine Supprimierung des Spiegels an Prostata-spezifischem Antigen (PSA) im Serum, führt zu einer Stabilisierung der Krankheit, lindert Symptome in der metastasierten Situation und hat das Potenzial zur Lebensverlängerung. Doch neben der Genugtuung über ein verlängertes Prostatakrebs-spezifisches Überleben für zahlreiche Patienten unter der adjuvanten hormonalen Therapie wird auf der anderen Seite eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei den behandelten Männern beobachtet. Verschiedenen Untersuchungen zufolge steht letztere mit metabolischen Komplikationen der ADT im Zusammenhang, zu denen Insulinresistenz, Diabetes mellitus Typ 2, Dyslipidämie und metabolisches Syndrom gehören [1-4].

Nebenwirkungen einer ADT wie Gynäkomastie, Sexualstörungen, Osteoporose, unvorteilhaft veränderte Körperzusammensetzung und eine verringerte Lebensqualität sind häufig beschrieben worden. Nachdem auch metabolische Komplikationen des Androgenentzugs stärker in den Blickpunkt rücken, gilt es Nutzen und Risiken einer ADT individuell sorgsam abzuwägen.

In den beiden letzten Jahrzehnten ist der Kreis der Prostatakrebs-Patienten, bei denen eine ADT als sinnvoll erachtet wird, erheblich ausgeweitet worden. Ihr Nutzen beim lokal fortgeschrittenen Prostatakrebs und auch in der Palliation bei fortgeschrittener/metastasierter Krankheit ist weithin anerkannt. Doch zu den adjuvant hormonell behandelten Männern gehören vielfach auch jene mit lokalem Prostatakarzi-

nom im Frühstadium, bei denen ein Überlebensvorteil durch die ADT zumindest fraglich ist. In solchen Fällen sind die negativen Auswirkungen eines massiven Hypogonadismus mit in die Therapieentscheidung einzubeziehen.

Glukosestoffwechselstörungen

Männer mit einem niedrigen Testosteronspiegel sind prädestiniert dafür, Insulinresistenz und einen Diabetes mellitus Typ 2 zu entwickeln – oftmals als Komponente eines metabolischen Syndroms. Dieses Risiko macht sich bei Prostatakrebs-Patienten unter einer ADT deutlich bemerkbar. Bei der Behandlung mit einem GnRH-Agonisten kommt es innerhalb von 12 Wochen zu verminderter Insulinsensitivität. Die

Bei der adjuvanten Androgendeprivationstherapie sollten die negativen Auswirkungen des massiven Hypogonadismus berücksichtigt werden

Männer haben ein erhöhtes Risiko für Diabetes, koronare Herzkrankheiten, Myokardinfarkt und plötzlichen Tod. Nach Orchiektomie ist allerdings nur das Diabetesrisiko erhöht [5].

Gegenüber gesunden altersangepassten Kontrollen hatten Männer mit nicht metastasiertem Prostatakrebs nach zumindest 12-monatiger ADT signifikant höhere alters- und Body Mass Index (BMI)-korrigierte Spiegel an Serum-Insulin, Blutglukose, HOMA-IR und Leptin. Gleiches wurde auch im Vergleich zu Prostatakrebs-Patienten ohne eine ADT nach biochemischem Rezidiv festgestellt (Abb. 1) [6].

Neueste Ergebnisse zur Assoziation von Testosterondeprivation unter einer ADT, viszeralem Fett und Glukosestoffwechsel berichtet eine interdisziplinäre australische Arbeitsgruppe [7]: Die Prostatakrebs-Patienten verzeichneten eine deutliche Zunahme des viszeralen und subkutanen abdominalen Fettgewebes und entwickelten verstärkt Insulinresistenz. Der niedrige Testosteronspiegel stand in umgekehrter Beziehung zur Ausdehnung des viszeralen Fettgewebes. Die weitere Analyse ergab eine unabhängige Korrelation zwischen viszeralem Fettgewebe und Insulinresistenz – nicht aber zwischen Testosteron und Insulinresistenz. Die Autoren schlussfolgern, dass Insulinresistenz unter einer ADT wohl keine direkte Folge des Androgenmangels ist, sondern vielmehr mit der vermehrten viszeralen Fettsammlung im Zusammenhang steht.

Dyslipidämie

In den letzten Jahren wurde wiederholt gezeigt, dass ein niedriger Testosteronspiegel mit einem ungünstigen Lipidprofil im Zusammenhang steht. Hyperlipidämie – insbesondere erhöhte Gesamtcholesterin-, LDL- und Triglyzeridwerte – gehört zu den anerkannten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Krankheiten und Mortalität. Daten aus den westlichen Industrieländern zeigen, dass die Triglyzeridspiegel und das Gesamtcholesterin unter der Behandlung mit einem GnRH-Agonisten um ca. 26 % bzw. um ca. 10 % ansteigen. Erstaunlicherweise wurden auch um 8 % bis 11 % höhere Spiegel an HDL-Cholesterin berichtet [2].

Ähnliche Daten liegen auch für ostasiatische Bevölkerungen wie die Japans vor. Dort kommt der ADT eine noch größere Bedeutung zu wie in den westlichen Industrieländern. Die hormonelle Therapie wird bei Prostatakrebs in einem hohen Prozentsatz der Fälle primär

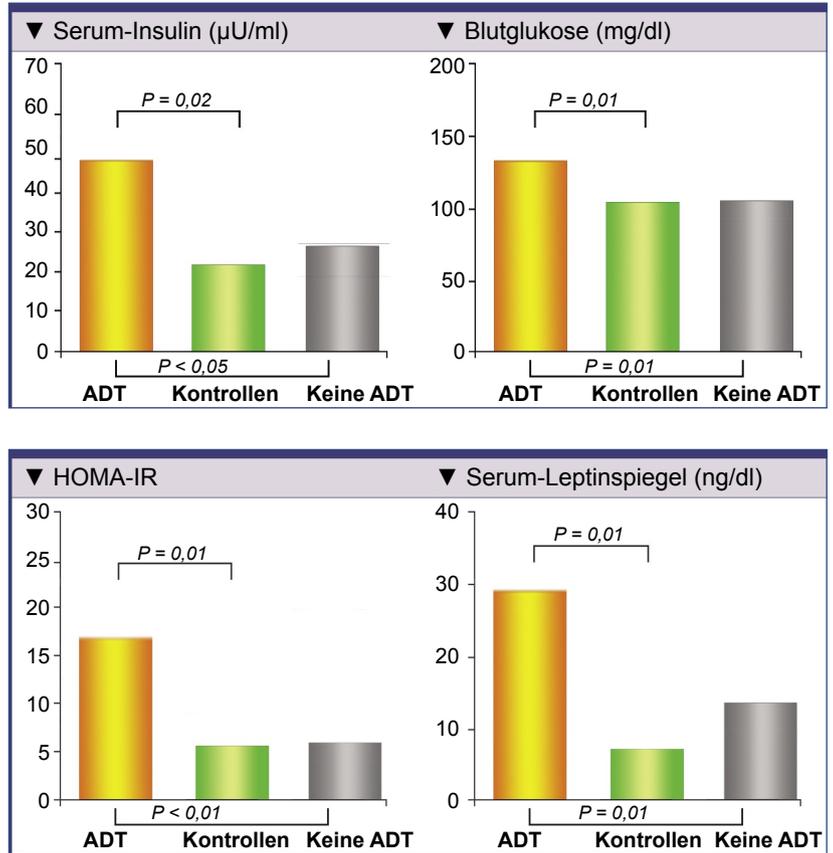


Abb. 1: Hyperinsulinämie, Hyperglykämie, Insulinresistenz [bestimmt als Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR)], und Hyperleptineämie bei Männern mit Prostatakrebs, die sich einer langfristigen Androgendeprivationstherapie (ADT) unterziehen (nach Basaria S, et al, 2006).

eingesetzt. In der aktuell veröffentlichten Studie einer japanischen Arbeitsgruppe wurde ein Anwachsen der Gesamtfettmasse und insbesondere des viszeralen Fettes bei Prostatakrebs-Patienten unter einer ADT nach sechs Monaten ermittelt. Der Anstieg setzte sich bis zum Ende der Untersuchung nach 12 Monaten fort. Parallel dazu erhöhten sich die Konzentrationen an Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin signifikant [8].

Metabolisches Syndrom

Das metabolische Syndrom wird zwar unterschiedlich definiert, doch es kann allgemein als Anhäufung kardiovaskulärer Risikofaktoren aufgefasst werden. Hierzu gehören zentrale Adipositas, Bluthochdruck, Dyslipidämie und wenig körperliche Aktivität – jeweils in enger Beziehung zu Insulinresistenz.

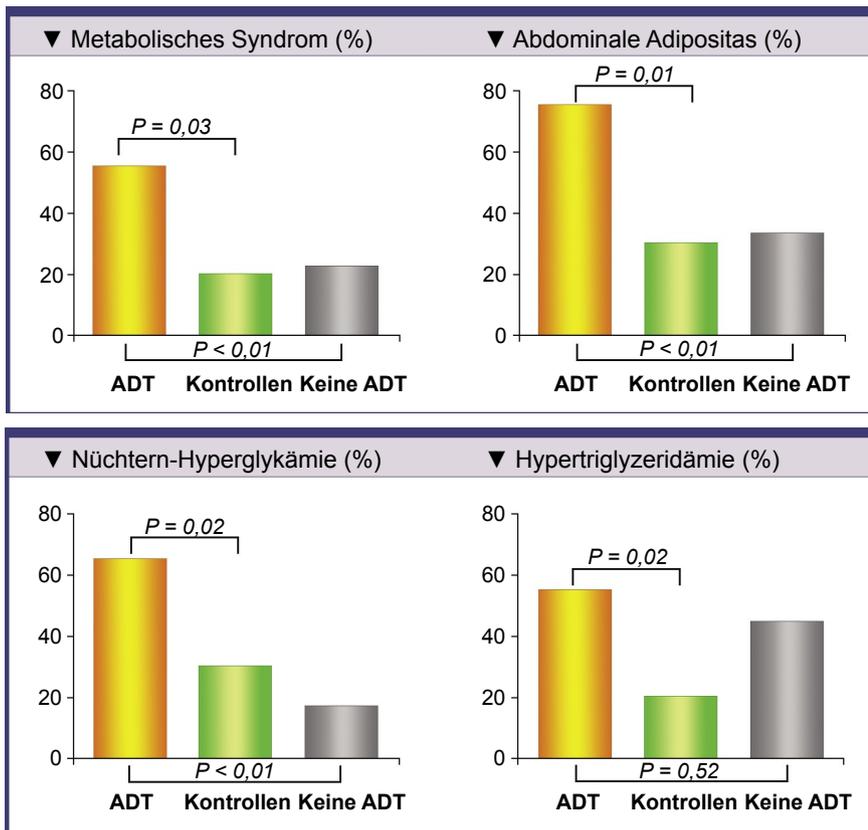


Abb. 2: Prävalenz des metabolischen Syndroms und verschiedener seiner Komponenten bei Prostatakrebs-Patienten nach mindestens zwölfmonatiger Androgendepositionstherapie (ADT), bei Prostatakrebs-Patienten ohne ADT nach Ansteigen des PSA-Spiegels und altersangepassten gesunden Kontrollprobanden (nach Braga-Basaria M, et al. 2006).

In einer Querschnittsstudie wurden die Inzidenz des metabolischen Syndroms wie auch die verschiedener seiner Komponenten bei drei Gruppen von Männern verglichen [9]. Zum einen hatten Patienten mit einem nicht metastasiertem Prostatakarzinom für mindestens 12 Monate eine ADT erhalten. Die zweite Gruppe stellten Prostatakrebs-Patienten, die nach lokaler Therapie einen PSA-Anstieg aufwiesen. Sie waren wie auch die altersangepassten Männer der Kontrollgruppe eugonadal. Bei den Männern der ADT-Gruppe wurden deutlich häufiger ein metabolisches Syndrom, abdominale Adipositas, eine Hyperglykämie und eine Hypertriglyzeridämie ermittelt als bei den Männern der anderen beiden Gruppen (**Abb. 2**). Die Unterschiede für LDL, HDL und Hypertonie erreichten keine statistische Signifikanz. Bestimmende Faktoren für die Entwicklung eines metaboli-

schen Syndroms unter einer langfristigen ADT scheint abdominale Adipositas und Hyperglykämie zu sein.

Prostatakrebs-Patienten unter einer ADT gehören prinzipiell zum Personenkreis mit erhöhtem Risiko für das metabolische Syndrom [1]. Bei ihnen sollte nicht abgewartet werden bis sich Stoffwechselstörungen manifestieren und die Diagnose eines metabolischen Syndroms gesichert ist, sondern es ist sinnvoller, den Männern von vornherein durch Aufklärung und Beratung über den Nutzen einer adäquaten Lebensstilanpassung beiseite zu stehen. In diese Richtung zielt der Ansatz französischer und belgischer Urologen/Andrologen, die ein „Educational Tool-kit“ zur Ernährung und körperlichem Fitness-Training für Patienten, die mit einer ADT beginnen, entwickelt und in praxi getestet haben [10]. Die Autoren berichten über eine

überwiegend positive Aufnahme durch Patienten und Ärzte.

Fazit

Mit der ADT steht heute ein wesentlicher Grundstein für die Behandlung des Prostatakarzinoms – insbesondere in der palliativen Situation – zur Verfügung. Es gilt jedoch „die falsche Anwendung und/oder den Missbrauch“ der ADT zu vermeiden [11]. Denn Androgene spielen in der Regulation der Fettverteilung, für die Insulinsensitivität wie auch für den Lipid- und Knochenstoffwechsel eine essenzielle Rolle. Das spiegelt sich in einer Reihe von Publikationen der letzten Jahre wider, die über eine erhöhte Gesamt- und kardiovaskuläre Morbidität wie auch Mortalität im Zusammenhang mit der ADT berichten. *Red. ◀*

- [1] Collier A, Ghosh S, McGlynn B, Hollins G, 2011. Prostate cancer, androgen deprivation therapy, obesity, the metabolic syndrome, Type 2 diabetes, and cardiovascular disease: a review. *Am J Clin Oncol* [Epub ahead of print].
- [2] Saylor PJ, Smith MR, 2010. Adverse effects of androgen deprivation therapy: defining the problem and promoting health among men with prostate cancer. *J Natl Compr Cancer Netw* 8:211-223.
- [3] Basaria S, 2008. Androgen deprivation therapy, insulin resistance and cardiovascular mortality: an inconvenient truth. *J Androl* 29:534-539.
- [4] Shahani S, Braga-Basaria, Basaria S, 2008. Androgen deprivation therapy in prostate cancer and metabolic risk for atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2042-2049.
- [5] Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR, 2006. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 24:4448-4456.
- [6] Basaria S, Muller DC, Carducci MA, et al. 2006. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen deprivation therapy. *Cancer* 106:581-588.
- [7] Hamilton EJ, Gianatti E, Strauss BJ, et al. 2011. Increase in visceral and subcutaneous abdominal fat in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 74:377-383.
- [8] Torimoto K, Samma S, Kagebayashi Y, et al. 2011. The effects of androgen deprivation therapy on lipid metabolism and body composition in Japanese patients with prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* [Epub ahead of print].
- [9] Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, et al. 2006. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol* 24:3979-3983.
- [10] Lebret T, Coloby P, Descotes JL, et al. 2010. Educational Tool-kit on diet and exercise: survey of prostate cancer patients about to receive androgen deprivation therapy. *Urology* 76:1424-1439.
- [11] Corona G, Baldi E, Maggi M, 2011. Androgen regulation of prostate cancer: where are we now? *J Endocrinol Invest* Feb 4 [Epub ahead of print].

Strahlentherapie zusätzlich zur Androgendeprivationstherapie erhöht Überlebenschancen bei Prostatakarzinom

Patienten mit Prostatakrebs (PCa), die mit einer Kombination aus Androgendeprivationstherapie (ADT) und Bestrahlung behandelt werden, haben eine höhere Überlebenschance als Patienten ohne zusätzliche Bestrahlung. Dies besagen Zwischenergebnisse der größten randomisierten Studie zu diesem Thema, welche bei der Jahrestagung der American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Anfang November präsentiert wurden.

Zwischen 1995 und 2005 wurden 1 205 Männer mit Hochrisiko-PCa in den USA, Großbritannien und Kanada randomisiert auf die beiden Studienarme aufgeteilt: nur ADT oder ADT plus Bestrahlung (65-69 Gy für Prostata und oder Samenblase, +/- 45 Gy für die Beckenlymphknoten).

Die Zwischenergebnisse zeigen, dass die Bestrahlung das Risiko zu versterben signifikant verringerte (HR 0,77; 95% KI 0,61-0,98; $p=0,033$). Auch der sekundäre

Endpunkt krankheitsspezifisches Überleben favorisierte die Kombinationstherapie (HR 0,57; 95%-KI 0,41-0,81; $p=0,001$). Nach Angaben von Erstautor Malcolm Mason, M.D., onkologischer Strahlentherapeut in Cardiff, Großbritannien, waren keine erhöhten Nebenwirkungen aufgrund der Langzeitbehandlung zu verzeichnen.

Das unabhängige Beobachtungskomitee hatte sich aufgrund der Bedeutung der Zwischenergebnisse dafür ausgesprochen,

diese schon jetzt zu publizieren. Finale Daten sollen nach dem weiteren Follow-up vorgestellt werden. „Wenn die Ergebnisse der Zwischenanalyse ähnlich denen der finalen Analyse sind, erwarten wir eine 43-prozentige Reduktion der prostatakrebsbedingten Sterbewahrscheinlichkeit unter diesem Therapieregime“, so Mason. *Red.* ◀

Diese Studie verändert die Therapiepraxis, da sie die Bedeutung der Bestrahlung in der Behandlung des Hochrisiko-PCa und ihre Vorteile klar zeigt, urteilt der Strahlentherapeut über die Zwischenergebnisse. Sie zeigt, dass die Standardbehandlung für diese Patienten jetzt eine Hormontherapie plus Bestrahlung sein sollte.

M. D. Mason. ASTRO 2010. Intergroup Randomized Phase 3 Study Of Androgen Deprivation Therapy (ADT) + Radiation Therapy (RT) In Locally Advanced Prostate Cancer (CaP), ASTRO, presentation at plenary session 01.

Beeinflussung des Serum-PSA-Spiegels durch Diabetes mellitus Typ 2

Die niedrige Spezifität des PSA-Tests beim Prostatakrebs-Screening ist Anlass für Bemühungen, die Aussagekraft des Tests ständig weiter zu verbessern. Diesbezüglich ist es von Bedeutung, die Einflüsse von Krankheiten auf den Serum-PSA-Spiegel zu kennen. Aktuell wurde daher der Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus Typ 2 wie auch von Bluthochdruck und dem altersassoziierten Anstieg des Serum-PSA-Spiegels untersucht.

Männer mit Diabetes mellitus Typ 2 weisen niedrigere Serum-PSA-Spiegel auf als Nicht-Diabetiker. In verschiedenen Studien wurde ein um 10% bis 40% niedrigeres Prostatakrebsrisiko von Diabetikern gegenüber Nicht-Diabetikern registriert.

Die Analyse wurde mit Daten von Teilnehmern der Olmsted County Study (40 bis 79 Jahre alt) durchgeführt, die median 8,4 Jahre nachverfolgt worden waren. Es lagen die Ergebnisse von insgesamt 569

Männern mit zusammen 2 891 PSA-Bestimmungen vor.

Unter den 569 Teilnehmern waren 25 (4,4%) Diabetiker und 149 Männer (26,2%) litten unter Bluthochdruck. Bezogen auf die Gesamtkohorte stieg der PSA-Spiegel pro Jahr um 3,58%. Bei Männern mit Diabetes mellitus Typ 2 stieg der PSA-Spiegel jährlich im Mittel nur um 1,1% an – bei Nicht-Diabetikern hingegen um 3,7% ($p=0,02$). Für Männer mit oder ohne Bluthochdruck wurde kein unterschiedlicher

jährlicher PSA-Anstieg im Serum ermittelt (3,7% vs. 3,6%). *Red.* ◀

Bei Männern mit Typ-2-Diabetes wurde ein signifikant geringerer Anstieg des Serum-PSA-Spiegels mit zunehmendem Alter registriert als bei Nicht-Diabetikern.

Aus dem Ergebnis ist allerdings nicht ablesbar, ob aus dem Unterschied eine verringerte Inzidenz von Prostatakrebs bei Diabetikern resultiert, oder ob die Krankheit nur seltener diagnostiziert wird.

Wallner LP, Morgenstern H, McGree ME, et al. 2011. The effects of type 2 diabetes and hypertension on changes in serum prostate specific antigen levels: results from the Olmsted County Study. *Urology* 77:137-142.

Hat das Prostatavolumen Einfluss auf die Wiedererlangung der Sexualfunktion nach radikaler Prostatektomie?

Vielfach wird davon ausgegangen, dass Prostatektomien bei großen Prostaten eine erhöhte Herausforderung für den Operateur darstellen und das Ergebnis hierdurch potenziell negativ beeinflusst wird. Diesbezüglich wurde untersucht, ob bei minimal invasiver radikaler Prostatektomie ein Zusammenhang zwischen dem Prostatavolumen und der Wiedererlangung der Sexualfunktion besteht.

Für 324 Männer, die sich einer laparoskopischen radikalen Prostatektomie unterzogen hatten, lagen prä- und postoperative Daten (bis zu 24 Monate) über die Sexualfunktion anhand des Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC)-Fragebogens vor. Es wurden drei Gruppen von Teilneh-

mern mit einem Prostatagewicht <35 g, 35-70 g und >70 g verglichen.

Vor der Operation bestanden keine Unterschiede zwischen den Gruppen bezüglich der EPIC-Sexualfunktion und dem Anteil der sexuell aktiven Männer. Postoperativ wurde bei allen Teilnehmern unabhängig von der Pros-

tatagröße eine statistisch ähnliche Rückkehr der EPIC-Sexualfunktion ermittelt. Die sexuellen Fähigkeiten wie auch der Anteil der Patienten, die Sexualverkehr hatten, stiegen bis zu 24 Monate nach der Operation an. Allerdings wurden in keiner Gruppe präoperative Scores wiedererlangt. *Red. ◀*

Bei minimal invasiver radikaler Prostatektomie bestand kein Zusammenhang zwischen der Größe der resektierten Prostata und der Wiederherstellung der sexuellen Funktion.

Ward NT, Parsons JK, Levinson AW, et al. 2010. Prostate size is not associated with recovery of sexual function after minimally invasive radical prostatectomy. *Urology* [Epub ahead of print].

„Active Surveillance“ auch bei Prostatakrebs mit intermediärem Risikoprofil

Aktive Überwachung „Active Surveillance“ gilt vielerorts als Option für anfängliches Vorgehen bei frühem Prostatakrebs. Aktuell wurde untersucht, welches Ergebnis Männer mit einem höheren Risikoprofil zu gewärtigen haben, die sich für dieses Vorgehen entscheiden.

Prostatakrebs-Patienten mit einem intermediärem Risikoprofil hatten einen Cancer of Prostate Risk Assessment (CAPRA) Score 3 bis 5 – einer validierten Definition für intermediäres Risiko – oder einen niedrigeren CAPRA Score bei einem Tumor mit dem Gleason Score 3 + 4. Von 476

beobachteten Männern waren 376 mit niedrigem Risiko (Gruppe 1) und 90 mit intermediärem Risiko (Gruppe 2) eingestuft worden. In Relation zur Gruppe 1 hatten die Männer in Gruppe 2 ein höheres Durchschnittsalter, einen höheren mittleren PSA-Spiegel und mehr positive Stanzbefunde. Die mediane Nachbeobachtungszeit in Gruppe 1 und 2 betrug 47 Monate vs. 51 Monate.

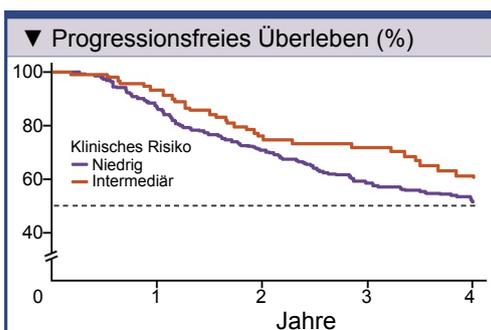
Bei intermediärem Risiko hatten die Männer gegenüber Männern mit niedrigem Risiko eine höhere PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (im Mittel 0,32 vs. 0,14 ng/ml/Jahr). Der Unterschied war allerdings nicht signifikant. Hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens – definiert als kein Upgrading, keine PSA-Verdoppelungszeit ≤ 2 Jahre und keine aktive Therapie – bestand zwischen

beiden Risikogruppen kein Unterschied. Nach vier Jahren waren 54 % der Männer mit niedrigem Risiko und 61 % der Männer mit intermediärem Risiko progressionsfrei (**Abb.**). *Red. ◀*

Auch ausgewählte Prostatakrebs-Patienten mit intermediär einzustufendem Risikoprofil werden von den Autoren als mögliche Kandidaten für „active Surveillance“ erachtet, da bei ihnen nicht unbedingt ein höheres Progressionsrisiko gegeben ist.

Zugrunde liegt das Bestreben, Überbehandlungen von Patienten, bei deren Krankheit kaum mit der Progression zum fortgeschrittenen Prostatakarzinom zu rechnen ist, weiter zu reduzieren.

Cooperberg MR, Cowan JE, Hilton JF, et al. 2011. Outcomes of active surveillance for men with intermediate-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 29:228-234.



Temsirolimus bei VEGF-refraktärem metastasiertem Nierenzellkarzinom

Der mammalian target of rapamycin (mTOR)-Inhibitor Temsirolimus hat bei Patienten mit Nierenzellkrebs und schlechten Prognosekriterien Aktivität in der First-line-Therapie bewiesen. Inwieweit die Substanz auch nach Versagen eines vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF)-Inhibitors effektiv ist, wurde anhand von Patienten aus vier Zentren in Kanada und den USA analysiert.

Bei der Durchsicht von Krankenberichten aus dem Torisel Compassionate Use Program wurden insgesamt 87 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom identifiziert, die mit Temsirolimus behandelt worden waren, nachdem sie unter der Therapie mit zumindest einem VEGF-Inhibitor einen klinischen oder radiologischen Progress erlitten hatten. Den meisten Fällen lagen intermediäre bis schlechte Prognosefaktoren zugrunde.

Nach RECIST-Kriterien war eine objektive Ansprechrate von 5 % und eine

stabile Krankheit bei 65 % der Patienten beobachtet worden. Die mediane Zeit bis zur Progression hatte 3,9 Monate und das mediane Gesamtüberleben 11,2 Monate betragen. Bei Patienten mit einer schlechten Prognose war eine kürzere Zeit bis zur Progression registriert worden als beim Durchschnitt der 87 Patienten. Die Anzahl zuvor eingesetzter VEGF-Inhibitoren hatte keinen Einfluss auf die Zeit bis zur Progression.

Toxizitäten mit schwerwiegenden Ereignissen umfassten überwiegend Hyperglykämie und nichtinfektiöse Pneumonitis.

Die Rate an Hyperglykämien – einschließlich der Verschlechterung eines bestehenden Diabetes mellitus – betrug 33 %. Eine nichtinfektiöse Pneumonitis wurde in 11 % der Fälle registriert.

Red. ◀

Bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom und intermediären bis schlechten Prognosefaktoren, die nach Versagen von mindestens einem VEGF-Inhibitor wöchentlich Temsirolimus i.v. erhielten, wurde eine mediane Zeit bis zur Progression von nahezu vier Monaten registriert.

Die Toxizität wurde als vorhersehbar aber durchaus beherrschbar eingestuft.

MacKenzie MJ, Rini BI, Elson P, et al. 2011. Temsirolimus in VEGF-refractory metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 22:145-148.

Nierenzellkarzinom Synergistischer Antitumoreffekt von Sorafenib und Interferon- α

Klinische Befunde weisen auf einen therapeutischen Synergismus zwischen Sorafenib und Interferon- α (IFN- α) hin. Das Zustandekommen der verstärkten antitumorösen Aktivität bei Behandlung mit der Kombination wurde mittels verschiedener Mäuse- und humaner Nierenzellkarzinom-Zell-Linien *in vitro* sowie *in vivo* an tumortragenden Mäusen untersucht.

Der antiproliferative Effekt von Sorafenib, IFN- α und der Kombination von beiden wurde *in vitro* an murinen und humanen Nierenzellkarzinom-Zell-Linien bestimmt. Von drei geprüften Zell-Linien wurde die Proliferation bei allen dreien durch Exposition mit Sorafenib in klinisch relevanter Konzentration komplett inhibiert. Auch IFN- α zeigte bei zwei Zell-Linien deutlich ausgeprägte inhibitorische Effekte. Anhand der Analyse des Kombinationsindex ließ

sich ein synergistischer antiproliferativer Effekt von Sorafenib und IFN- α eindeutig nachweisen.

Sorafenib und IFN- α erzielten auch direkte synergistische Effekte bei der Inhibition des Wachstums von transplantierten Tumoren bei Mäusen. In einem Modell von tumortragenden Mäusen wurden mit Flusszytometrie keine Veränderung im Verhältnis der Lymphozyten festgestellt. Doch während mit Sorafenib alleine gegen die Tumorzellen keine natürlichen Killerzellen oder zytotoxischen Lymphozyten in-

duziert wurden, kam es mit IFN- α allein oder mit Sorafenib kombiniert zur Induzierung von natürlichen Killerzellen und zytotoxischen Lymphozyten.

Red. ◀

Synergistische Aktivität von Sorafenib und Interferon- α wurde an Nierenzellkarzinom-Zell-Linien *in vitro* und an tumortragenden Mausmodellen nachgewiesen.

Sorafenib hat unmittelbare antitumoröse und anti-angiogenetische Aktivität, während durch Interferon- α insbesondere zytotoxische Lymphozyten, natürliche Killerzellen und tumorinfiltrierende Lymphozyten stimuliert werden.

Takeuchi A, Eto M, Tatsugami K, et al. 2010. Mechanism of synergistic antitumor effect of sorafenib and interferon- α on treatment of renal cell carcinoma. *J Urol* 184:2549-2556.

Invasiver Blasenkrebs Einfluss der Nierenfunktion auf die Eignung für perioperative Chemotherapie

Zur Verbesserung des Krankheitsergebnisses bei Patienten mit muskelinvasivem Urothelkarzinom der Harnblase wurden multimodale Behandlungsstrategien unter Einbeziehung einer perioperativen Chemotherapie untersucht. Hierbei erwies sich die neoadjuvante Gabe von Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin und Cisplatin vor der radikalen Zystektomie als besonders Erfolg versprechend. Diesbezüglich wurde analysiert, welcher Anteil Patienten mit invasivem Blasenkrebs aufgrund ihrer Nierenfunktion für die multimodale Therapie überhaupt in Frage käme.

Bei 195 aufeinander folgenden Patienten, die sich aufgrund eines klinischen T2-T4 Urothelkarzinoms einer radikalen Zystektomie unterzogen, wurden die Kreatinin-Clearance (KrCl) und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) berechnet. Als Cut-off wurden ≥ 60 ml/min für die KrCl oder ≥ 60 ml/min/1,73 m² für die GFR festgelegt, um die Eignung für eine Cisplatin-haltige Chemotherapie zu ermitteln.

Das Alter der Patienten betrug median 70,5 Jahre. Von ihnen hatten 41 % aufgrund ihrer KrCl und 33 % aufgrund ihrer GFR eine unzureichende Nierenfunktion, um für eine perioperative Chemotherapie in Frage zu kommen. Die Eignung hing signifikant vom Alter der Patienten ab. Von den unter 65-jährigen Patienten hatten 12 % und von den von den Patienten ab 65 Jahren 54 % eine nicht ausreichende Nierenfunktion. In beiden Alterskate-

gorien hatte die Operation hierauf keinen wesentlichen Effekt. *Red.* ◀

Bis zu 40 % der Patienten mit invasivem Blasenkrebs, die Kandidaten für eine neoadjuvante Chemotherapie sein könnten, kommen aufgrund ihrer eingeschränkten Nierenfunktion für eine Behandlung mit Cisplatin nicht in Frage. Der Anteil dieser Patienten steigt mit höherem Lebensalter signifikant an.

Die Zystektomie hatte keine negativen Auswirkungen auf den Prozentsatz der für eine Chemotherapie geeigneten Patienten.

Canter D, Viterbo R, Kutikov A, et al. 2011. Baseline renal function status limits patient eligibility to receive perioperative chemotherapy for invasive bladder cancer and is minimally affected by radical cystectomy. *Urology* 77:160-166.

Der NMP22 BladderChek-Test in der Diagnose und Kontrolle von Urothelkrebs

Die Urinzytologie hilft sekundär zur Zystoskopie bei der Diagnose primärer und rezidivierender Blasen Tumoren. Ihre allerdings geringe Sensitivität soll durch andere Methoden wie dem Nachweis des nukleären Matrixproteins (NMP) 22 kompensiert werden. Diesbezüglich wurde die Effektivität des NMP22 BladderChek (NMP22BC)-Tests untersucht.

Ein Vergleich von Sensitivität und Spezifität zwischen dem NMP22BC-Test, der Zytologie sowie der Kombination von beiden wurde bei insgesamt 1 021 Patienten durchgeführt. Dieses Kollektiv bestand aus einer Gruppe (I) von 597 Patienten, die aufgrund eines früheren Urothelkarzinoms nachverfolgt wurden, und einer Gruppe (II) von 424 Patienten mit Hämaturie.

Insgesamt wurde in 131 Fällen ein Urothelkarzinom diagnostiziert. Auf alle Patienten bezogen erreichten der NMP22BC-Test, die Zytologie und die Kombination eine Sensitivität von 32,1 %,

38,2 % bzw. 52,7 %. Die Spezifität lag entsprechend bei 96,7 %, 97,6 % bzw. 94,94 %. Bei den nachverfolgten Patienten der Gruppe I war die Sensitivität des NMP22BC-Tests niedriger als die der Zytologie (22,58 % vs. 35,5 %), während in Gruppe II kein Unterschied bestand (beide 40,58 %).

Papilläre urotheliale Neoplasien mit geringem malignem Potenzial wurden weder von den Einzeltest noch von der Kombination angezeigt. Bei den „low-grade“ Blasen Tumoren erreichten der NMP22BC-Test, die Zytologie und die Kombination eine Sensitivität von 22,6 %, 13,2 % bzw.

30,2 % und bei den „high-grade“ Tumoren von 42,0 %, 74,0 % bzw. 84,0 %.

Interessanterweise hatten 19 von 29 Patienten mit falsch positivem Befund Pyurie und fünf Blasensteine. *Red.* ◀

Bezogen auf alle Patienten hatte der NMP22BC eine im Vergleich zur Urinzytologie geringere Sensitivität, doch in Fällen von „low-grade“ Blasenkrebs erreichte er die höhere Sensitivität. Mit der Kombination beider Methoden lag die Sensitivität über der beider Tests für sich.

Hwang EC, Choi HS, Jung SI, et al. 2011. Use of the NMP22 BladderChek test in the diagnosis and follow-up of urothelial cancer: a cross-sectional study. *Urology* 77:154-159.

Gelclair®: Effektive Behandlungsoption bei oraler Mukositis

Orale Mukositis ist eine typische Begleiterscheinung unter einer Chemotherapie oder bei Strahlenbehandlung. Die Mundschleimhautentzündung verursacht starke Schmerzen, die eine adäquate Nahrungsaufnahme nahezu unmöglich machen. Hierdurch wird nicht nur die Lebensqualität stark vermindert, sondern es kann auch eine Reduktion und/oder Verzögerung der Krebstherapie erforderlich sein.

Es wird davon ausgegangen, dass 25 % bis 30 % aller Tumorpatienten unter einer oralen Mukositis als Nebenwirkung einer Chemotherapie zu leiden haben. Die Entzündung der Mundschleimhaut wird von Patienten ebenso wie Übelkeit und Erbrechen als erheb-

liche Einschränkung der Lebensqualität bewertet.

Mit Gelclair® steht ein konzentriertes, bioadhärentes Mundgel zur begleitenden Behandlung von oraler Mukositis und Stomatitis zur Verfügung. Es wirkt physikalisch, barrierebildend und abdeckend. Durch Bildung eines bioadhärenten Films als Barriere auf der Mukosa im Mund bis in den Rachen hinein werden freiliegende Nervenendigungen geschützt und dadurch ein deutlich schmerzlindernder Effekt erreicht.

In mehreren klinischen Studien wurde die Wirksamkeit von Gelclair® bei oraler Mukositis nachgewiesen: So wurde eine Entzündung der Mundschleimhaut bei 53

Patienten mit unterschiedlichen Tumorerkrankungen behandelt und die Schmerzintensität auf einer elfstufigen Analogskala gemessen. Die Werte sanken von ausgangs 4,58 auf 2,04 am dritten Behandlungstag. Weiterhin liegen Ergebnisse von 15 Patienten mit Chemotherapie-induzierter oraler Mukositis Grad III-IV vor, die bereits am dritten Tag der Behandlung mit Gelclair® eine deutliche Linderung ihrer Symptome verspürten. In diesen Fällen war nach sieben Tagen ein vollständiger Rückgang der oralen Mukositis verzeichnet worden. Nach 14 Tagen waren alle Symptome abgeklungen und die Patienten konnten wieder Nahrung zu sich nehmen. *Red. ◀*

Quelle: Vortrag von Dr. rer. nat. H.-P. Lipp „Mundschleimhautentzündungen wirksam behandeln: Gelclair® kann helfen“ beim 16. Münchener Fachpresse-Workshop „Supportivtherapie in der Onkologie“ am 25. November 2010 in München.

Antikörper-basierte Therapie in der Osteonkologie

Indem das Signalmolekül RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor κB Ligand) an den Rezeptor RANK bindet, induziert es Reifung, Aktivierung und Überleben der Osteoklasten. Auf diese Weise wird durch RANKL die Knochenresorption stimuliert. Dem wirkt Osteoprotegerin, der physiologische Gegenspieler von RANKL, entgegen. Es neutralisiert RANKL und hemmt dadurch die Knochenresorption. Doch bei malignen Erkrankungen erhöhen vermehrt vorkommende aktivierte T-Zellen bei das Verhältnis von RANKL zu Osteoprotegerin, so dass vermehrt Knochen resorbiert wird. Der RANKL-Inhibitor Denosumab bindet mit hoher Affinität und selektiv an RANKL und hemmt so dessen Interaktion mit RANK (**Abb.**).

Vermehrter Knochensubstanzverlust spielt unter anderem eine wichtige Rolle bei antihormonellen Therapien wie der Androgendeprivation bei Prostatakrebs. Diesbezüglich wurde in der Hormone Ablation Bone Loss Trial (HALT)-Studie bei 1 468 Männern mit nicht metas-

tasierter Prostatakrebs untersucht, wie sich die Knochendichte der Lendenwirbelsäule unter Denosumab oder Placebo verändert. Nach 36 Monaten einer Androgendeprivationstherapie hatten mit Denosumab behandelte Patienten gegenüber der Placebo-Gruppe ein um 62 % verringertes Risiko für neue Wirbelkörperfrakturen, wobei die Risikoreduktion bereits nach 12 Monaten signifikant war.

Seit Mai 2010 ist Denosumab (Prolia®) in der Europäischen Union eine zugelassene Therapie gegen Knochendichteverlust bei Prostatakrebs-Patienten bedingt durch eine Hormonablationstherapie.

Die Wirksamkeit von Denosumab wurde auch bei Patienten mit Knochenmetastasen untersucht. In drei Phase-III-Studien im Head-to-Head-Vergleich mit Zoledronat erwies sich Denosumab hinsichtlich der Verzögerung bis zu den ersten skelettbezogenen Ereignissen (SRE) wie auch auf die Verzögerung des ersten und der nachfolgenden SRE als überlegen. Ferner wurde die überlegene Wirksamkeit von Denosumab auch



bei 1 901 Patienten mit hormonrefraktärem Prostatakarzinom und Knochenmetastasen nachgewiesen. Die Dauer bis zum ersten studieninternen SRE betrug unter Denosumab 20,7 Monate und unter Zoledronat 17,1 Monate.

Im November letzten Jahres wurde Denosumab von der US-Gesundheitsbehörde FDA als erster RANKL-Inhibitor für die Prävention skelettbezogener Komplikationen (SREs) bei Patienten mit soliden Tumoren zugelassen. *Red. ◀*

Quelle: Vortrag von Prof. Dr. med. I.J. Diehl „Aktuelles in der Osteonkologie – die Rolle von RANK/RANK-Ligand und die Therapie mit Denosumab“ beim 16. Münchener Fachpresse-Workshop „Supportivtherapie in der Onkologie“ am 25. November 2010 in München.

Nutzen der Brachytherapie bei Prostatakrebs im Frühstadium ist weiterhin unklar

Aktualisierungsrecherche des IQWiG bestätigt Ergebnisse des Abschlussberichts von 2007



Ob eine interstitielle Brachytherapie für Männer mit lokal begrenztem Prostatakrebs im Vergleich zu anderen Therapieverfahren Vorteile hat, bleibt weiterhin ungeklärt. Auch neuere Studien liefern keine entsprechenden Belege. Zu diesem Ergebnis kommt ein Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Darin wurde überprüft, ob neuere Studien die Befunde einer bereits 2007 abgeschlossenen Untersuchung in Frage stellen. Wie sich jedoch zeigt, lassen sich auch aus den jüngsten Studien keine wesentlichen neuen Erkenntnisse gewinnen.

Behandlungsalternativen im Vergleich

Für die Behandlung eines lokal begrenzten Tumors stehen mehrere Möglichkeiten zur Verfügung: Prostatektomie, Strahlentherapie mit einer externen Strahlenquelle (perkutane Strahlentherapie), die permanente interstitielle LDR-Brachytherapie (LDR = Low Dose Rate) und Active Surveillance.

Studienlage noch immer unzureichend

In dem jetzt vorliegenden Rapid Report konnten die Wissenschaftler 20 zusätzliche Studien einbeziehen, darunter auch erstmals Ergebnisse einer randomisierten kontrollierten Studie. Insgesamt schätzt das IQWiG die Studienlage aber noch immer als unzureichend ein. Das liegt zum einen daran, dass viele Studien Mängel aufweisen, so dass die Ergebnisse nicht sicher interpretierbar sind. Zum anderen hatten die Studien teilweise zu wenige Teilnehmer und dauerten nicht lang genug, um Unterschiede zwischen den Therapien nachweisen zu können. Denn da

Prostatakrebs im Frühstadium bei den meisten, insbesondere älteren Patienten günstig verläuft, machen sich Unterschiede zwischen den Therapien im Hinblick auf das Fortschreiten der Erkrankung und das Überleben möglicherweise erst nach vielen Jahren bemerkbar.

Keine belastbaren Aussagen zum Überleben möglich

Wie beim Abschlussbericht von 2007 kommt das IQWiG deshalb zu dem Ergebnis, dass bislang nicht belegt ist, dass die Brachytherapie im Hinblick auf das (krankheitsfreie) Überleben der Patienten den alternativen Behandlungsmöglichkeiten zumindest gleichwertig ist. Dies liegt auch daran, dass in den Studien häufig als Endpunkt das sogenannte PSA-basierte rezidivfreie Überleben betrachtet wurde. Dabei handelt es sich um ein nicht validiertes und vor allem um ein nicht für einen Vergleich zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen konzipiertes Surrogat. Deshalb lassen sich auch keine ausreichend belastbaren Schlussfolgerungen im Hinblick auf Vor- oder Nachteile der Brachytherapie im Vergleich zu den anderen Behandlungsoptionen ziehen. Es ist also nicht sicher auszuschließen, dass Patienten bei einer Brachytherapie früher versterben oder weniger lange krankheitsfrei überleben.

Vor dem Hintergrund dieser Wissenslücke können Hinweise, dass die Brachytherapie bestimmte Vorteile haben könnte, nicht zuverlässig eingeordnet werden. Auch im aktuellen Rapid Report kamen die Kölner Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zu dem Ergebnis, dass es Hinweise gibt, dass die Brachytherapie die Sexualität weniger beeinträchtigt und seltener zu Harninkontinenz führen kann als eine operative Entfernung der Prostata. Im Ver-

gleich zur perkutanen Strahlentherapie könnte sich die Brachytherapie zudem weniger nachteilig auf die Darmfunktion auswirken. „Solange wir aber nicht wissen, wie zuverlässig die Brachytherapie gegen den Krebs wirkt, reicht das nicht aus, um von einem Nutzen zu sprechen“, sagt Stefan Lange, stellvertretender Leiter des IQWiG.

Hinzu kommt, dass die neuen Studien auch zusätzliche Hinweise auf Nachteile der Brachytherapie liefern: So scheint hier die Funktion des Harntrakts insgesamt stärker beeinträchtigt zu werden als nach einer Prostatektomie.

Große deutsche Studie für 2011 geplant

IQWiG setzt nun auf eine große randomisierte kontrollierte Studie des GKV-Spitzenverbands, die die Brachytherapie mit den drei alternativen Therapieoptionen Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie und aktive Überwachung vergleichen soll. Geplant wurde unter Beteiligung mehrerer Institutionen, unter anderem auch des IQWiG, Vertretern der beteiligten Fachgebiete sowie Patientenvertretern. Es werden Patientenpräferenzen berücksichtigt. Die Studie soll beginnen, sobald deren endgültige Planung und Finanzierung feststehen.

Somit erhofft man sich, die bestehenden Wissenslücken zu schließen und die Qualität der Versorgung von Patienten mit Prostatakrebs im Frühstadium zu verbessern. ◀

Quelle: Stiftung für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln. www.iqwig.de, Kontakt: info@iqwig.de

Einmal täglich Tadalafil als Baustein der ED-Therapie

Im Mittelpunkt eines Satellitensymposiums beim 13. Kongress der European Society for Sexual Medicine (ESSM) in Malaga stand die Behandlung von Erektile Dysfunktion (ED) zwischen Leitlinienempfehlung und alltäglicher medizinischer Praxis. Internationale Experten präsentierten Kasuistiken mit unterschiedlichen Schwerpunkten. Am Beispiel der einmal täglichen Therapie mit 5 mg Tadalafil (Cialis®) wurde deutlich, dass eine erfolgreiche patientenorientierte ED-Therapie möglich ist, wenn aktuelle Empfehlungen in enger Abstimmung auf individuelle Patientenbedürfnisse angewandt werden.

Zur Therapie der ED empfehlen die Leitlinien der European Association of Urology (EAU) PDE5-Hemmer. Tadalafil ermöglicht aufgrund seines Wirkzeitfensters eine einmal tägliche Dosierung. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit der einmal täglichen Therapie mit Tadalafil 5 mg belegten bereits mehrere Studien [1]. Diese Behandlungsform wurde neben der Bedarfstherapie in die Leitlinien aufgenommen [2]. Laut EAU-Leitlinien kann die einmal tägliche Behandlungsform Paaren ein spontanes Liebesleben bieten, das nahezu unabhängig vom Zeitpunkt der Tabletteneinnahme stattfinden kann [2].

Leitlinien sollten die Basis für die Wahl einer ED-Therapie sein, betonte Prof. Hartmut Porst (Hamburg) beim Lilly-Symposium. Therapieempfehlungen sollten jedoch individuell der Situation des Patienten sowie seinen Bedürfnissen angepasst werden. Was dies in der Praxis bedeutet, erläuterte Porst anhand des Falls eines 64jährigen, multimorbiden Patienten, der ihn wegen ED und Ejaculatio praecox (PE) konsultiert hatte.

Tadalafil auch bei Komorbiditäten eine Option

Anamnestisch zeigten sich eine Bypass-Operation nach schwerer Angina Pecto-

ris, eine Schrittmacher-Implantation zwei Jahre später, sowie ein zerebraler Shunt wegen Entwicklung eines Hydrozephalus internus. Zum Zeitpunkt der Konsultation nahm der Mann regelmäßig Atorvastatin, Ezetimib, ASS, Ramipril und Carvedilol ein. In der Vergangenheit hatte er zur Behandlung der ED bereits PDE5-Hemmer nach Bedarf erhalten. Diese hätten allerdings nur bedingt Wirkung gezeigt. Weitere Untersuchungen offenbarten einen Testosteronmangel sowie ein Benignes Prostatasyndrom (BPS). Entsprechend wurden eine Therapie zur Hormonsubstitution sowie BPS- und PE-Behandlungen eingeleitet. Die Therapie der ED erfolgte mit einmal täglich Tadalafil 5mg.

Bei erneuter Konsultation zeigte sich der Patient mit der Wahl der ED-Therapie zufrieden: Er berichtete von einer deutlich verbesserten Erektionsfähigkeit sowie einem verbesserten Sexualleben.

Wunsch nach Spontaneität

Auch beim Patienten von Dr. Ignacio Moncada (Madrid) stand die individuelle Herangehensweise im Mittelpunkt. Hier lag der Fokus auf den Bedürfnissen des Patienten und seiner Partnerin.

Der Patient war 32 Jahre alt und arbeitete als Taxifahrer, der sich mit ED bei Moncada vorstellte. Die physische Untersuchung war ohne Befund, der Blutdruck lag bei 120/70 mmHg. Von ihm mitgebrachte Laborergebnisse inklusive Hormonprofil waren ebenfalls regelhaft.

Entsprechend der EAU-Leitlinien leitete Moncada eine Behandlung mit PDE5-Hemmern ein. Nach drei Monaten berichtete der Patient von einer verbesserten Erektionsfähigkeit, der Geschlechtsverkehr sei bislang jedoch nicht erfolgreich gewesen. Daher wurde im nächsten Schritt die Dosis der Bedarfstherapie mit dem PDE5-Hemmer



auftritiert und eine ergänzende Sexualtherapie des Paares begonnen. Die Behandlung hatte Erfolg. Das Paar war sexuell sehr aktiv und wünschte sich „das Problem fast vergessen zu können“. Um diesem Bedürfnis eher entsprechen zu können, wurde eine einmal tägliche Therapie mit Tadalafil 5 mg eingeleitet. Das Ergebnis: Das Paar berichtete von einem zufriedenstellenden, spontanen Sexualleben.

Fazit

„Kein Patient ist wie der andere“, schloss Porst das Symposium. „Neben Leitlinien sollen auch Komorbiditäten eines Patienten bedacht werden. Genauso wichtig sind die Bedürfnisse von Patient und seiner Partnerin. Bei Wunsch nach mehr Spontaneität könne etwa die einmal tägliche Therapie mit 5 mg Tadalafil ein wichtiger Teil der Behandlung sein.“

[1] Porst, H, et al. 2008. J Sex Med 5:2160-69.

[2] Hatzimouratidis K et al. 2010. Eur Urol 57:804-814.

Quelle: Satellitensymposium „The patient in the focus - Case discussions between the contradictory contexts of evidence-based medicine and experts' experience“ im Rahmen des 13. Kongresses der European Society for Sexual Medicine (ESSM) am 16. November 2010 in Malaga. Veranstalter: Eli Lilly and Company.

Geometrie beschleunigt klinische Studien: Neues Verfahren für Medikamententests

Ein neues geometrisches Verfahren für die optimale Versuchsplanung in Medikamentenstudien haben Bochumer Mathematiker entwickelt. Sie überführen das zugrundeliegende und sehr komplexe mathematische Optimierungsproblem in eine geometrische Darstellung, aus der Statistiker dann die beste Versuchsanordnung unmittelbar ablesen können. Forscher der RUB um Prof. Dr. Holger Dette (Stochastik) zeigen damit, dass geometrische Überlegungen helfen können, Belastungen für Patienten und Versuchstiere in der Entwicklung neuer Medikamente und Wirkstoffe zu reduzieren und klinische Studien zu beschleunigen. Über ihre Ergebnisse berichten die Wissenschaftler im renommierten „Journal of the Royal Statistical Society“.

Dosisfindung und Dauer der Wirkung

Die meisten Menschen kennen Geometrie nur aus der Schule und halten sie für ein sehr abstraktes Teilgebiet der Mathematik mit wenig Praxisbezug. Doch gerade für die Optimierung einer klinischen Versuchsanordnung, die mit analytischen Methoden nicht lösbar ist, liefert die Geometrie einen neuen Ansatzpunkt. Hintergrund ist der langwierige Prozess, neue Arzneimittel zu entwickeln und zu testen. In unserem hochentwickelten Gesundheitswesen müssen neue Präparate in auf-

wendigen Studien zunächst an Versuchstieren („präklinische“ Studien), dann an gesunden und schließlich an erkrankten Probanden (eigentliche „klinische“ Studien) erprobt werden. Bei diesen Untersuchungen kommt es darauf an, den bei einer bestimmten Dosis erzielten Effekt zu schätzen (die „Dosisfindung“) und weiterhin die Zeit bis zur Wirkung und die Dauer der Wirkung zu bestimmen (die „Pharmakokinetik“ des Präparates). Aufgrund der Risiken jedes neuen Medikamentes versucht man, diese Ziele mit so wenig Patienten und Versuchstieren wie möglich zu erreichen.

Graphische Darstellung des Problems

Der Lehrstuhl für Stochastik (Prof. Dr. Holger Dette) befasst sich schon seit einiger Zeit in einer Kooperation mit den Pharmaunternehmen Novartis und Bayer Schering mit der mathematisch optimalen Planung solcher Studien. „Speziell bei den komplexeren Situationen in der Pharmakokinetik ist die rein rechnerische Lösung solcher Probleme jedoch häufig prinzipiell nicht möglich“, sagt Prof. Holger Dette. Jetzt gelang es ihm zusammen mit Dr. Tim Holland-Letz (Abteilung für medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie) mit Hilfe von Methoden aus der mathematischen Geometrie trotzdem ein allgemeines Lösungsverfahren zu

entwickeln. Die Idee dabei ist, das zugrundeliegende Problem in eine graphische Abbildung zu übertragen, aus der sich eine Lösung ableiten lässt.

Patientenmessungen und Information

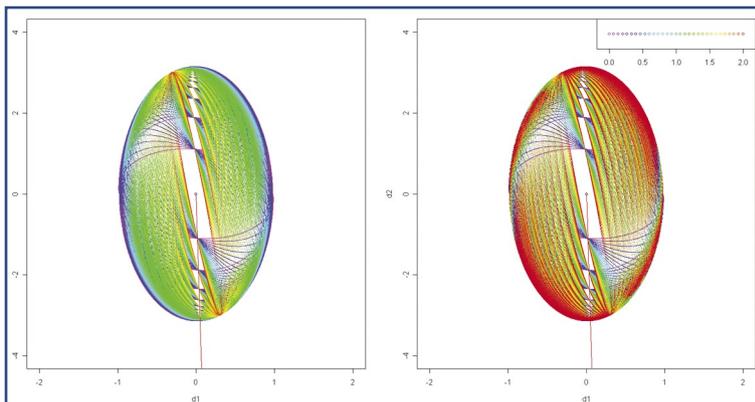
Nimmt man als Patient eine Tablette ein, so steht der Wirkstoff dem Körper nicht sofort zur Verfügung, sondern muss erst über den Verdauungstrakt aufgenommen werden. Ebenso bleibt er nicht dauerhaft im Körper verfügbar, sondern wird mit der Zeit wieder abgebaut. Wie schnell diese Vorgänge ablaufen, ist für neue Medikamente nicht bekannt und muss erst durch klinische Studien bestimmt werden. Mathematiker beschreiben diesen Zusammenhang zwischen Zeit und Konzentration des Medikamentes durch bestimmte Funktionen, die von unbekanntem zufälligen Parametern abhängen – etwa von der Aufnahme- und der Abbaukonstante des Präparates, die für jeden Patienten variieren. Messungen an Patienten liefern Informationen über diese unbekanntem Parameter. Je nach Zeitpunkt der Messung ergibt sich jedoch unterschiedlich viel Information.

Geometrie als Lösungsansatz

In der statistischen optimalen Versuchsplanung versuchen Forscher daher, die verfügbaren Messungen und Patienten so festzulegen, dass sie die maximal mögliche Menge an Information gewinnen. Das neue geometrische Verfahren aus Bochum ist eine entscheidende Hilfe dabei. Jeder Punkt in der generierten Graphik steht für die Messung an einem bestimmten Zeitpunkt. Die Position dieser Punkte auf der x- und der y-Achse zeigt, wie viel Information über den ersten bzw. zweiten Parameter eine Messung zu diesem Zeitpunkt liefert. Die Punkte haben zudem unterschiedliche Farben, die angeben, welcher Zeitpunkt dieser Messung zugrundeliegt. „Je nach Bedeutung der Parameter kann so ein optimaler Versuchsplan erstellt werden“, so Prof. Dette. ◀

Quelle: RUB

Holland-Letz, T., Dette, H., Pepelyshev, A. 2010. „A geometric characterization of c-optimal designs for regression models with correlated errors“. Journal of the Royal Statistical Society, Series B. DOI: 10.1111/j.1467-9868.2010.00757.x



Optimale Versuchsplanung für zwei Messungen an einem Patienten. Aus der Färbung (pixel) des Schnittpunktes mit dem Rand der Figur kann man mit Hilfe der Legende (oder mit entsprechender Software) den Zeitpunkt der Messung ablesen. Linkes Bild (pink): Erste Messung zum Zeitpunkt 0.0; rechtes Bild (rot): zweite Messung zum Zeitpunkt 2.0.

Andrologie

Zusätzliche Weiterbildung in den Gebieten Haut- und Geschlechtskrankheiten, Innere Medizin und Allgemeinmedizin und Urologie

Die Zusätzliche Weiterbildung Andrologie umfasst in Ergänzung zu einer Facharztkompetenz die Vorbeugung, Erkennung, konservative Behandlung und Rehabilitation von männlichen Fertilitätsstörungen einschließlich partnerschaftlicher Störungen und männlicher Kontrazeption, der erektilen Dysfunktion einschließlich Libido-, Ejakulations- und Kohabitationsstörungen, des primären und sekundären Hypogonadismus, der Pubertas tarda sowie der Seneszenz des Mannes.

Weiterbildungsziel

Ziel der Weiterbildung ist die Erlangung der fachlichen Kompetenz in Andrologie nach Ableistung der vorgeschriebenen Weiterbildungszeit und Weiterbildungsinhalte. Voraussetzung zum Erwerb der Be-

zeichnung: Facharztanerkennung für Haut- und Geschlechtskrankheiten oder Urologie oder Facharzt- bzw. Schwerpunktanerkennung für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie.

Weiterbildungszeit

18 Monate bei einem Weiterbildungsermächtigten gemäß § 6 Abs. 1 Satz 2, davon können
- 6 Monate während der Weiterbildung in Haut- und Geschlechtskrankheiten, Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie oder Urologie abgeleistet werden.

Weiterbildungsinhalte

Erwerb von Kenntnissen, Erfahrungen und Fertigkeiten in
- der andrologischen Beratung auch onko-

logischer Patienten einschließlich Kryokonservierung von Spermatozoen und Hodengewebe

- Störungen der Erektion und Ejakulation
- der interdisziplinären Indikationsstellung zu den Verfahren der assistierten Reproduktion
- den entzündlichen Erkrankungen des männlichen Genitale
- den Grundlagen hereditärer Krankheitsbilder einschließlich der Indikationsstellung für eine humangenetische Beratung
- der Gynäkomastie
- den psychogenen Symptomen, somatopsychischen Reaktionen und der psychologischen Führung andrologischer Patienten
- der Ejakulatuntersuchungen einschließlich Spermaaufbereitungsmethoden
- den sonographischen Untersuchungen des männlichen Genitale
- Nachweis von andrologischen Behandlungsfällen
- der Hodenbiopsie mit Einordnung der Histologie in das Krankheitsbild Übergangsbestimmung Abschnitt A § 20 Abs. 5 gilt mit der Maßgabe, dass der Nachweis einer schwerpunktmäßigen Tätigkeit genügt. ◀

IMPRESSUM

andrologen.info
9. Jahrgang 2011
www.andrologen.info

Herausgeber:
Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil.
Joachim F. Schindler
Dr. med. Heribert Schorn

Redaktion:
Prof. Dr. Dr. J.F. Schindler
Chefredakteur (v.i.S.d.P.)
S. Brandis (sb)
M. Klafke (mk)
Nadja Klafke (nk)
Martin Thomas (mt)

Bilder/Grafiken:
M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:
Dr. Ingo Drehmer
Dr. Renate Leinmüller (Le)
Dr. Rolf Manz (rm)
Dr. med. Thomas Stadler
Dr. med. Alwin Weber

Verlag:
pro anima medizin medien OHG
Amselstr. 18
45472 Mülheim a.d. Ruhr
Tel.: (0208) 3056-166
Fax: (0208) 3056-167

Layout/Satz:
Tobias Schindler

Wissenschaftlicher Beirat:
Dr. med. A. Bannowsky
Prof. Dr. med. H.M. Behre
Prof. Dr. med. A. Heufelder
Prof. Dr. med. T. Klotz
RA Prof. Dr. iur. Matthias Krüger
PD Dr. med. H.-J. Luboldt
Dr. med. S. Machtens
Prof. Dr. med. U. Wetterauer
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Lektorat:
Maria Weber

Anzeigenpreise:
Es gelten die Mediadaten vom 01.01.2010

Druckauflage: 4 500
(IVW-geprüft 4. Quartal 2010)



Druck:
Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:
6 x im Jahr

Abonnement:
Jahresabonnement (6 Ausgaben)
Euro 60,- (inkl. Porto und Versand),
Einzelheft: Euro 15,-
für Studenten Euro 45,-
Bestellung unter Tel.: (0208) 3056-166 oder
per email: abo@andrologen.info

Hinweis
Angaben zu Dosierungen, Anwendungshinweisen, Applikationsformen sind vom jeweiligen Anwender auf die Richtigkeit zu prüfen.
Namentlich gezeichnete Beiträge geben nicht die Meinung der Redaktion wieder, sondern sie fallen in den Verantwortungsbereich der Autoren.
Übersetzungen, Vervielfältigung, Nachdruck sowie Reproduktion bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlages.

ISSN: 1611-8790

