

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Urothelkarzinom
Prognostischer Wert des
Plasma-Fibrinogenspiegels

Nierenzellkarzinom
Antitumoröse Aktivität
von Tivozanib

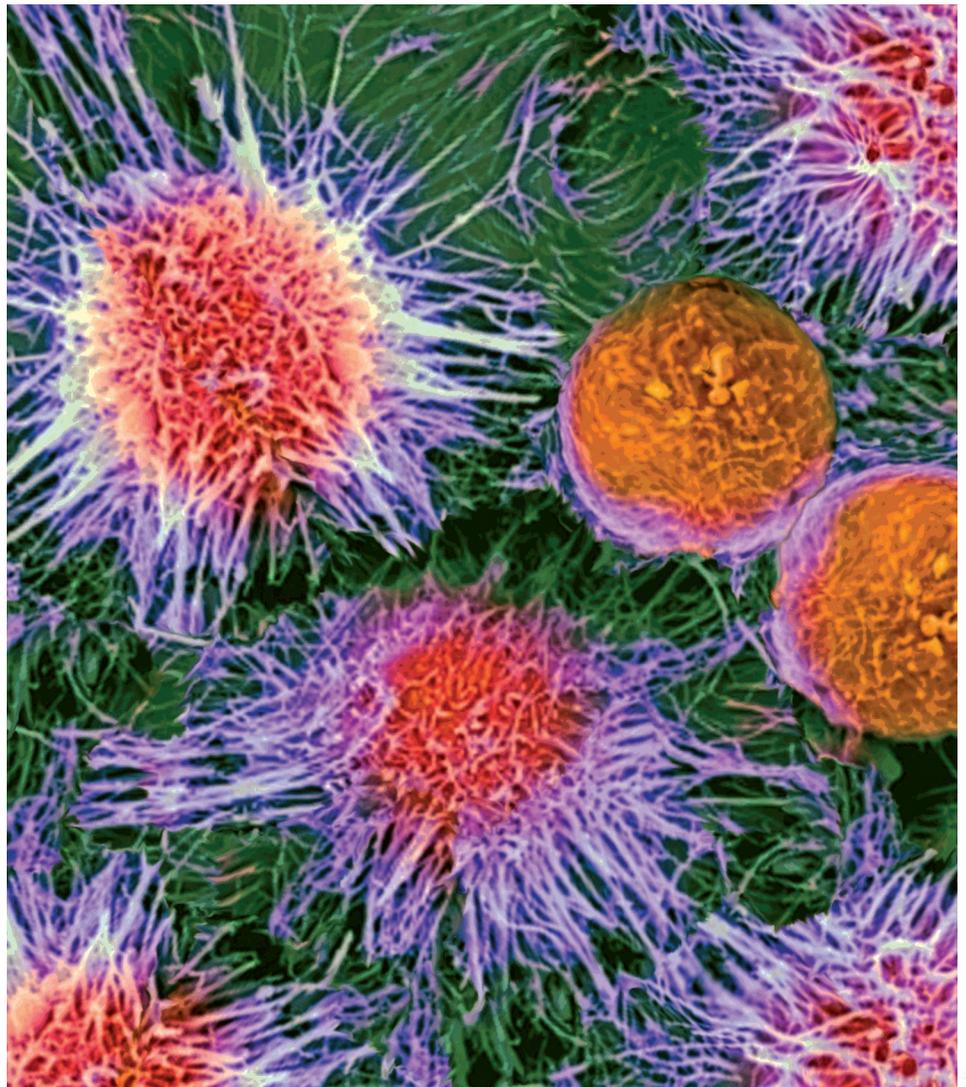
Keimzelltumoren
Vergleich zwischen zwei
Chemotherapien

Urologie/Andrologie

Geschlechtsspezifisches
Ansprechen der Harnblase
auf PDE5-Hemmer

Risiko für ED bei
radikaler und partieller
Nephrektomie

Mit Recht an Ihrer Seite
Schutz vor Regress



EMSELEX

Inhalt

URO-ONKOLOGIE / UROLOGIE

- 128_Prognostischer Wert des Plasma-Fibrinogenspiegels bei lokalisierten Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts
- 128_Raucherstatus und Rezidivrisiko/Tod bei Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts
- 129_Antitumoröse Aktivität von Tivozanib bei Patienten mit NZK
- 129_Serum-LDH als Prädiktor für Gesamtüberleben bei mTOR-therapiertem metastasiertem NZK
- 130_ED und retrograde Ejakulation nach Thulium-Laser-Vaporesektion
- 130_Risiko für ED bei radikaler und partieller Nephrektomie
- 131_Geschlechtsspezifisches Ansprechen der Harnblase auf PDE5-Hemmer
- 131_PDE5-Inhibition kehrt die prostatiche Fibroblast-zu-Myofibroblast-Transdifferenzierung um
- 132_Keimzelltumoren
Vergleich zwischen Paclitaxel–Bleomycin, Etoposid und Cisplatin und dem Standard Bleomycin, Etoposid und Cisplatin

ANDROLOGIE

- 134_Der Testosteronmangel – ein unterschätztes Risiko für Männer?
- 135_Denosumab in der Behandlung von Männern mit niedriger Knochenmineraldichte
- 135_Zoledronsäure in der Behandlung bei Männern mit Osteoporose

UROLOGIE

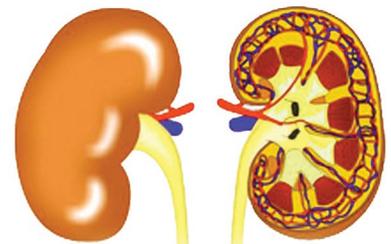
- 136_Erfahrungsbericht: 5 000 radikale Prostataoperationen mit dem OP-Roboter da Vinci
- 137_Zielgerichtete antimikrobielle Prophylaxe vor einer Prostatabiopsie
- 137_Symptome des unteren Harntrakts und Depression
- 138_Unbehandelte Kontinenzstörungen und psychische Komplikationen
- 138_Argusband – akzeptable Kontinenzraten im Langzeitverlauf
- 138_Botulinumtoxin – die positiven Meldungen reißen nicht ab
- 138_Zusammenhang zwischen OAB und Spiegel an C-reaktivem Protein
- 139_Inkontinenzdiagnostik: Sonographie oder Zystographie?
- 140_Mit Recht an Ihrer Seite
Wann gehören anthroposophische Mistelpräparate aufs Kassenrezept?

Pharmainformationen

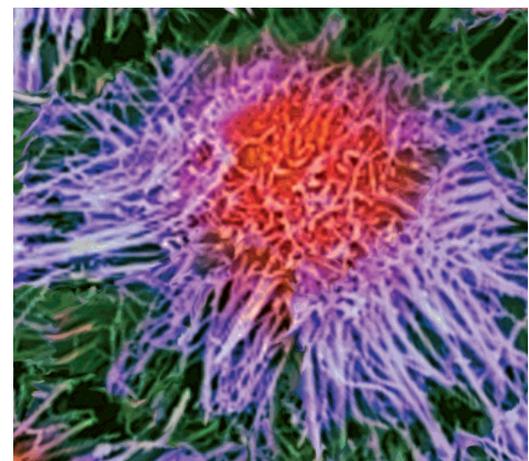
- 142_Anwendung von Eligard® 22,5 mg und 45 mg in der täglichen Praxis bewährt
- 144_BZgA: Männergesundheit als Herausforderung für Prävention und Gesundheitsversorgung
- 144_Neuzulassung für Tadalafil-Konstanztherapie
- 145_Osteoprotektion beim Prostatakarzinom
- 146_Typ-2-Diabetiker sprechen gut auf Behandlung mit Antimuskarinika an
- 147_Geschichte der Urologie: Prof. Arthur Barth
- 147_Impressum



128_Prognostischer Wert des Plasma-Fibrinogenspiegels bei Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts



130_Risiko für ED bei radikaler und partieller Nephrektomie



Titelbild: Nierenkrebszellen (Falschfarbendarstellung).

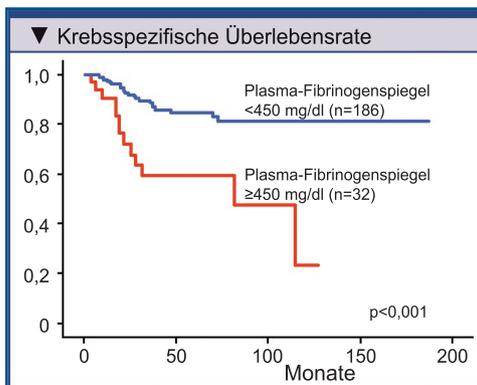
Prognostischer Wert des Plasma-Fibrinogenspiegels bei lokalisierten Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts

Patienten mit einem lokalisierten Urothelkarzinom des oberen Harntrakts haben nach radikaler Nephroureterektomie nach wie vor eine schlechte Prognose. Bei verschiedenen anderen Krebskrankheiten erwies sich der Plasma-Fibrinogenspiegel als geeigneter Prognosefaktor. Dessen prognostischer Wert hinsichtlich des Krankheitsergebnisses wurde aktuell bei Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts untersucht.

Von 218 Patienten (73,4 % Männer), die sich zwischen 1995 und 2009 einer radikalen Nephroureterektomie unterzogen hatten, konnten die Krankenakten ausgewertet wer-

den. Während eines im Mittel 51 Monate dauernden Follow-up hatten 45 Patienten ein Rezidiv erlitten und 36 waren an der Krankheit gestorben. Der mittlere Plasma-Fibrinogenspiegel im Gesamtkollektiv betrug 362 mg/dl.

Patienten mit einem Plasma-Fibrinogenspiegel ≥ 450 mg/dl waren mit einem signifikant höheren Rezidivrisiko belastet als Patienten mit einem niedrigeren Plasma-Fibrinogenspiegel. Bei Plasma-Fibrinogenspiegeln ≥ 450 und < 450 mg/dl betrug das rezidivfreie Überleben 57 % bzw. 81,5 %. Ähnlich deutliche Ergebnisse resultierten, wenn niedrigere Schwellenwerte für den Plasma-Fibrinogenspiegel (≥ 420 mg/dl oder ≥ 390 mg/dl) gewählt wurden.



Ein präoperativ erhöhter Spiegel an Plasma-Fibrinogen erwies sich bei Patienten mit einem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts als unabhängiger Prädiktor für ungünstige pathologische Tumormerkmale und niedrige Überlebenschancen.

In multivariaten Analysen wurden ein pathologisches Stadium $\geq T3$, lymphovaskuläre Infiltration und ein hoher Plasma-Fibrinogenspiegel (Abb.) als unabhängige Risikofaktoren für krebsspezifisches Überleben identifiziert. Die 5-Jahre-Rate für krebsspezifisches Überleben betrug bei Plasma-Fibrinogenspiegeln ≥ 450 mg/dl und bei < 450 mg/dl 59,5 % bzw. 84,8 %. Der präoperative Wert des Plasma-Fibrinogenspiegels hatte zudem prädiktiven Charakter für schlechte pathologische Befunde wie höherer pT-Status und positive Lymphknoten in resektierten Gewebeproben. jfs ◀

Tanaka N, Kikuchi E, Matsumoto K, et al. 2012. Prognostic value of plasma fibrinogen levels in patients with localized upper tract urothelial carcinoma. BJU Int [Epub ahead of print].

Raucherstatus und Rezidivrisiko/Tod bei Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts

Zigarettenrauchen ist die hauptsächliche Ursache von Urothelkarzinomen. Andererseits ist nicht bekannt, wie das Krankheitsergebnis von Urothelkarzinomen des oberen Harntrakts postoperativ durch Rauchen vor und nach der Diagnose beeinflusst wird. Dieser offenen Frage wurde aktuell mit Daten einer prospektiven klinischen Datenbank nachgegangen.

Von 288 Patienten mit einem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts, die sich einer radikalen Nephroureterektomie unterzogen hatten, standen prospektiv ermittelte Krankheitsmerkmale zur Verfügung. Im Teilnehmerkreis hatten 25,7 % niemals, 55,2 % vor der Krebsdiagnose und 19,1 % auch danach noch geraucht. Letztere waren zumeist die jüngeren Patienten und mit Abstand die stärksten Raucher. Dennoch waren die Tumorcharakteristika in dieser Gruppe am günstigsten: Nur 12,7 % der Tumoren waren fortgeschritten, gegenüber 25,7 % und 30,8 % bei Niemals- bzw. früheren

Rauchern. Die Verhältnisse für nodalpositive Tumoren waren 1,8 %, 13,5 % bzw. 10,7 % und für hohen Tumorgrad 63,6 %, 81,1 % bzw. 80,5 %.

Während der Nachbeobachtung über median vier Jahre kam es bei 79 Patienten (27 %) zu einem Rezidiv und 117 (41 %) starben. Faktoren, durch die das Rezidivrisiko negativ beeinflusst wurde, waren das Alter bei der Diagnosestellung, der American Society of Anesthesiologists Score, fortgeschrittenes Stadium, positiver Nodalstatus und ungünstiger Differenzierungsgrad. Im Gegenteil dazu hatte der Raucherstatus bis zur Diagnose in der

Der Raucherstatus zum Zeitpunkt der Diagnose wie auch der kumulierte Zigarettenkonsum standen zwar nicht im Zusammenhang mit Rezidiven eines Urothelkarzinoms des oberen Harntrakts, doch das Mortalitätsrisiko für weiterhin rauchende Patienten war wesentlich erhöht.

multivariaten Analyse keinen Einfluss auf das Rezidiv- und Mortalitätsrisiko. Hatten Patienten aber weiterhin geraucht, erhöhte sich ihr Risiko, an der Krebskrankheit zu sterben, gegenüber denen, die niemals geraucht hatten, signifikant (Hazard Ratio: 3,64). Das Rezidivrisiko blieb hingegen unbeeinflusst. jfs ◀

Ehdaie B, Furberg H, Zabor EC, et al. 2012. Impact of smoking status at diagnosis on disease recurrence and death in upper tract urothelial carcinoma. BJU Int [Epub ahead of print].

Antitumoröse Aktivität von Tivozanib bei Patienten mit Nierenzellkarzinom

Verschiedene Substanzen in der Therapie des Nierenzellkarzinoms, die den (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) VEGF-Reaktionsweg blockieren, haben sich in den letzten Jahren als erfolgreich erwiesen. Allerdings richtet sich der Antikörper Bevacizumab nur gegen die Isoform VEGF-A und die Tyrosinkinase-Inhibitoren Sorafenib, Sunitinib und Pazopanib inhibieren auch andere Reaktionswege als den der VEGF-Rezeptorkinasen. Durch Tivozanib werden selektiv alle drei VEGF-Rezeptor-Tyrosinkinasen gehemmt. Aktivität und Sicherheit dieser neuen Substanz wurden untersucht.

In der Phase-II-Studie wurden 118 von 272 Patienten mit metastasiertem oder nicht operablem Nierenzellkarzinom, bei denen der Tumor in einer 16-wöchigen Open-Label-Behandlung mit Tivoza-

nib um weniger als 25 % geschrumpft war, randomisiert, doppelblind auf die Behandlung mit Tivozanib oder Placebo verteilt.

In 83 % der Fälle lag ein Klarzell-Nierenzellkarzinom vor. Die objektive Ansprechrates betrug 16 %. Nach zwölf Behandlungswochen hatten in der Tivozanib-Gruppe signifikant mehr Patienten progressionsfrei überlebt als in der Placebo-Gruppe (49 % versus 21 %; **Abb.**). In der Placebo-Gruppe wurden 26 Patienten aufgrund von eingetretener Progression der Krankheit entblindet. Von ihnen entschlossen sich 24 die Open-Label-Therapie mit Tivozanib wieder aufzunehmen. Bei 22 dieser Patienten wurde damit nach Wiederbeginn der Behandlung ein objekti-

Tivozanib erwies sich bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom als antitumorös aktiv und gut verträglich.

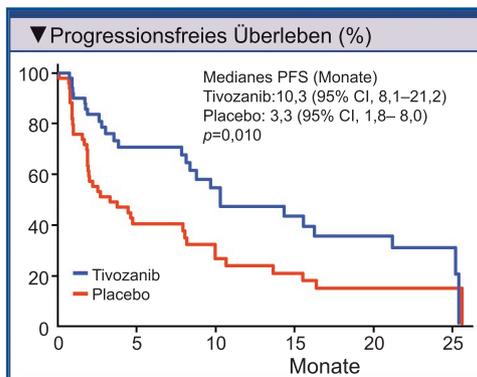
Die viel versprechende Aktivität und die gute Verträglichkeit von Tivozanib sind Rückhalt für die laufende Phase-III-Bewertung des Tyrosinkinase-Inhibitors bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Klarzell-Nierenzellkarzinom.

ves Ansprechen oder die Stabilisierung der Krankheit erreicht.

Häufigste mit der Behandlung zusammenhängende Nebenwirkungen waren Hypertonie (45 %) und Dysphonie (22 %). Alle während der Studiendauer eingetretenen Todesfälle wurden vom Untersucher als von der Behandlung unbeeinträchtigt eingestuft.

jfs ◀

Nosov DA, Esteves B, Lipatov ON, et al. 2012 Antitumor activity and safety of tivozanib (AV-951) in a phase II randomized discontinuation trial in patients with renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 30:1678-1685.



Serum-LDH als Prädiktor für Gesamtüberleben bei mTOR-therapiertem metastasiertem NZK

Als Reaktion auf Gewebeverletzungen, Nekrose, Hypoxie, und Hämolyse finden sich im Serum erhöhte Spiegel an Laktatdehydrogenase (LDH). Das Enzym hat zudem prognostische Funktion bei verschiedenen malignen Krankheiten wie Prostatakrebs und Nierenzellkrebs. Es wird durch den Phosphatidylinositol-3-Kinase/Akt/mammalian target of rapamycin (mTOR) enthaltenden Komplex 1 (PI3K/Akt/TORC1) wie auch durch Tumor-Hypoxie/-Nekrose reguliert. Bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom wurde getestet, ob LDH bei Behandlung mit einem mTOR-Inhibitor prädiktiven Wert hat.

Bei 404 Patienten mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten Nierenzellkarzinom schlechter Prognose, die in einer Phase-III-Studie entweder mit Temsirolimus (n=201) oder Interferon- α (INF- α ; n=203) behandelt worden waren, konnten die Therapieergebnisse in Abhängigkeit vom prä- und posttherapeutischen Serum-LDH-Spiegel analysiert werden.

Bei den mit Temsirolimus behandelten Patienten betrug das Gesamtüberle-

ben 10,6 Monate gegenüber 7,1 Monate bei Behandlung mit INF- α .

Ein niedriger Serum-LDH-Spiegel stand prognostisch im Zusammenhang mit längerem Gesamtüberleben. Wurden andererseits Patienten mit einem LDH-Spiegel oberhalb der Normgrenze gesondert nach Temsirolimus- oder INF- α -Behandlung analysiert, zeigte es sich, dass dann Patienten mit einem hohen LDH-Spiegel von der Therapie mit dem mTOR-Inhibitor profitieren konnten.

Serum-LDH fungiert als prognostischer Biomarker bei Patienten mit poor-risk Nierenzellkarzinom und als prädiktiver Biomarker für den potenziellen Überlebensvorteil bei Behandlung mit dem mTOR-Inhibitor Temsirolimus.

Die Überlebensdauer von Patienten mit einem Abfall des LDH-Spiegels zwei Monate nach Therapiebeginn war bei Behandlung mit INF- α signifikant länger als die derjenigen ohne Abnahme des LDH-Spiegels (13,5 vs. 7,7 Monate). In der Temsirolimus-Gruppe war hingegen die Überlebensdauer der Patienten ohne LDH-Abfall deutlich länger (10,9 vs. 5,3 Monate).

jfs ◀

Armstrong AJ, George DJ, Halabi S, 2012. Serum lactate dehydrogenase predicts for overall survival benefit in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with inhibition of mammalian target of rapamycin. *J Clin Oncol* 30:3402-3407.

ED und retrograde Ejakulation nach Thulium-Laser-Vaporesektion der Prostata

Obwohl die transurethrale Resektion der Prostata (TURP) nach wie vor als „Goldstandard“ in der operativen Behandlung von Patienten mit BPH-bedingten Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS) gilt, haben sich in den letzten beiden Jahrzehnten alternative endoskopische Verfahren mit moderner Lasertechnologie zahlreiche Anhänger geschaffen. Unter anderem wurde eine Reihe Thulium-dotierter Yttrium-Aluminium-Garnet (Tm:YAG)-Techniken beschrieben. Von diesen ist die Vaporesektion der Prostata (ThuVaRP) die am meisten verwendete. Aktuell wurden die Inzidenzen von erektiler Dysfunktion (ED) und retrograder Ejakulation (RE) nach ThuVaRP ermittelt.

Die ThuVaRP zeichnet sich gegenüber der TURP durch eine verkürzte Katheterisierungsdauer, verkürzte Hospitalisierung und verringerten Blutverlust aus. Ferner hat ThuVaRP den Vorteil, prostatitisches Gewebe für die histologische Untersuchung zu liefern. Die Lernkurve ist kürzer als bei der Enukleation mit dem Holmium-Laser.

In die Analyse gingen 54 Patienten ein, die präoperativ eine Erektion zur Durchführung von Geschlechtsverkehr aufrechterhalten konnten. Sie unterzogen sich aufgrund von Blasenabflussobstruktion einer

ThuVaRP. Bei allen Männern lag eine benigne Pathologie vor. Keiner von ihnen hatte vorausgehend eine Blasenhalsoperation.

Das mittlere Alter betrug 71 Jahre (46–90). Die Teilnehmer wurden im Mittel zwölf Monate nachbeobachtet. Nach der Vaporesektion lagen durchschnittlich 4,4 g (1–11 g) Prostatagewebe zur histologischen Untersuchung vor. Bei elf Teilnehmern (20 %) wurde nach dem Eingriff eine verschlechterte und bei drei (6 %) eine verbesserte erektile Funktion ermittelt. Die übrigen Männer registrierten diesbezüglich keine Veränderung. Insgesamt 30 Män-

Das mit der Thulium-Laser-Vaporesektion der Prostata verbundene Gesamtrisiko für erektile Dysfunktion und retrograde Ejakulation betrug 20 % bzw. 56 %.

Die ThuVaRP stellt eine überzeugende Alternative zur konventionellen operativen Intervention bei BPH dar, deren mittelfristige negative Beeinflussung der Sexualfunktion akzeptabel erscheint.

ner (56 %) beobachteten eine verminderte oder fehlende Ejakulation. Vier Patienten (7 %) bemerkten eine verbesserte Ejakulation. Es gab einen Trend zu vermehrter ED und RE bei Männern ≥ 70 Jahren im Vergleich zu jüngeren Männern. Ein weiterer Trend bestand zu vermehrter ED bei Männern ≥ 70 Jahren mit Hypercholesterinämie und Hypertonie. *Red.* ◀

Sze Yee CL, Pal RP, Batchelder A, Khan MA 2012. Risk of erectile dysfunction and retrograde ejaculation associated with thulium laser vaporesection of the prostate for bladder outflow obstruction: a retrospective study. *Urol Int* 88:165-169.

Risiko für erektile Dysfunktion bei radikaler und partieller Nephrektomie

Ein hoher Anteil der Männer mit chronischer Nierenkrankheit leidet zugleich unter erektiler Dysfunktion (ED). Diesbezüglich wird aufgrund des Zusammenhangs von metabolischen Störungen und chronischen Nierenkrankheiten bei extirpativen Operationen der Niere verstärkt Wert auf den Erhalt von Nierenfunktion gelegt, um so systemische oder metabolische Komplikationen vermeiden zu können. Ausgehend von der Hypothese, dass partielle Nephrektomie (PN) die Entwicklung von ED im Vergleich zu radikaler Nephrektomie (RN) primär durch den Erhalt von Nierenfunktion einschränken würde, wurden Prävalenz und Neuaufreten von ED nach RN und PN verglichen.

Erektile Dysfunktion kann das erste Zeichen einer zugrunde liegenden systemischen endothelialen Krankheit sein. Oft haben ED-Patienten eine bereits zuvor bestehende chronische Nierenkrankheit.

In der retrospektiven Studie mit 432 Patienten (264 RN/168 PN), die sich zwischen Januar 1998 und Dezember 2007 aufgrund von Nierentumoren operieren ließen, wurde während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 5,8 Jahren die Rate an postoperativ neu aufgetretener ED ermittelt. Als sekundäre Ergebnisse wurden die Ent-

wicklung chronischer Nierenkrankheiten und das Ansprechen auf PDE5-Inhibitoren untersucht.

Die Teilnehmer waren im Mittel 58 Jahre alt. In beiden Gruppen lagen vergleichbare demographische Verhältnisse und Komorbiditäten vor. Die Tumorgöße war naturgemäß in der RN-Gruppe größer als in der PN-Gruppe. Präoperativ trat ED in der PN-Gruppe häufiger auf. In beiden Gruppen waren der Anteil chronisch Nierenkranker sowie der Anteil an Männern mit Hyperlipidämie und Diabetes mellitus annähernd gleich groß.

Männer nach einer radikalen Nephrektomie entwickeln danach häufiger eine ED als vergleichbare Männer, die partiell nephrektomiert werden.

Partielle Nephrektomie trägt nicht nur zum Erhalt der allgemeinen Nierenfunktion sondern auch zum Erhalt der Sexualfunktion bei.

Die ED-Prävalenz war postoperativ in der RN-Gruppe deutlich größer als in der PN-Gruppe (48 % vs. 37 %). Gleiches galt für die Neuentwicklung einer ED (29,5 % vs. 10 %) und von chronischen Nierenkrankheiten (33 % vs. 10 %). Die Entwicklung von ED stand auch im Zusammenhang mit einer glomerulären Filtrationsrate < 60 ml/min/1,73 m² und mit Diabetes mellitus.

Die Ansprechrate auf PDE5-Inhibitoren betrug 63 %. Sie unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant. *Red.* ◀

Kopp RP, Dicks BM, Goldstein I, et al. 2012. Does radical nephrectomy increase the risk of erectile dysfunction compared with partial nephrectomy? A cohort analysis. *BJU Int* doi:10.1111/j.1464-410X.2012.11346x

Geschlechtsspezifisches Ansprechen der Harnblase auf PDE5-Hemmer

Die Wirksamkeit der PDE5-Inhibition in der Behandlung von Symptomen des unteren Harntrakts steht im Zusammenhang mit der hohen Expression von PDE5 in der männlichen Harnblase. In einer tierexperimentellen Studie wurde das geschlechtsspezifische Ansprechen der Harnblase auf einen PDE5-Hemmer untersucht.

Die Untersuchungen wurden an Blasen von weiblichen und männlichen Ratten durchgeführt. Zur Ermittlung der Kontraktilität dienten Gewebestreifen aus der Blasenmuskulatur. Bei beiden Geschlechtern wird PDE5 in der Harnblase exprimiert.

Die Stimulation der Blasenkontraktion mit Carbachol ist nicht geschlechtsspezifisch ausgeprägt. Der Relaxationseffekt mit Natrium-Nitroprussiat war in der männlichen Blase fast dreifach geringer als in der weiblichen Blase. Durch Zugabe von Vardenafil erhöhte sich die Natrium-Nitroprussiat-induzierte Relaxation in männlichen

Blasenstreifen dramatisch. Im Gegensatz dazu war der Effekt in weiblichen Blasenstreifen nahezu unabhängig von Vardenafil. Die Aktivität von PDE5, zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) zu hydrolysieren, war in Homogenaten der männlichen Harnblasen stärker ausgeprägt als in denen der weiblichen Harnblasen.

Die Aktivität von Vardenafil, die Natrium-Prussiat-induzierte Relaxation der Blasenstreifen zu verstärken, erhöhte sich bei ovariectomierten Rattenweibchen mit Zunahme des Verhältnisses von Testosteron zu Estradiol im Serum signifikant, gleich ob Sexualsteroid ausgeglichen

Der Relaxationseffekt von PDE5 ist entsprechend dem Testosteron/Estradiol-Verhältnis in der männlichen Harnblase stärker ausgeprägt als in der weiblichen.

Sollten sich die tierexperimentellen Befunde auch auf den Menschen übertragen lassen, stellte sich die Harnblase bei Männern als geeigneteres therapeutisches Ziel der PDE5-Inhibition heraus als die Blase der Frau.

wurden oder nicht. Der Effekt war bei „Maskulinisierung“ der ovariectomierten Ratten nach Zufuhr von Testosteron plus einem Aromatasehemmer besonders stark ausgeprägt. *jfs* ◀

Vignozzi L, Filippi S, Morelli A, et al. 2012. Testosterone/Estradiol ratio regulates NO-induced bladder relaxation and responsiveness to PDE5 inhibitors. *J Sex Med* [Epub ahead of print].

PDE5-Inhibition kehrt die prostatiche Fibroblast- zu-Myofibroblast-Transdifferenzierung um

Bei benigner Prostatahyperplasie (BPH) kommt es zu einer Umorganisation des stromalen Drüsenkompartments, wobei die Transdifferenzierung von Fibroblasten zu Myofibroblasten eine wesentliche Rolle spielt. Dabei nimmt der transformierende Wachstumsfaktor (TGFβ1) eine Schlüsselrolle ein. Der Wachstumsfaktor ist als Auslöser der Transdifferenzierung von Fibroblasten in Myofibroblasten nachgewiesen worden. BPH-**verursachte Symptome des unteren Harntrakts (LUTS) lassen sich durch Inhibition des im stromalen Kompartiment der Prostata exprimierten Enzyms PDE5 bessern. Mittels molekularbiologischer Untersuchungen an stromalen Prostatazellen in vitro wurde daher das Potenzial des PDE5-Hemmers Vardenafil getestet, die stromale Umgestaltung zu inhibieren und darüber hinaus sogar umzukehren.**

Primäre prostatiche Stromazellen wurden in Kultur mittels TGFβ1 veranlasst die Fibroblast- zu-Myofibroblast-Transdifferenzierung zu aktivieren. Den Kulturmedien wurde gleichzeitig oder nach erfolgter Transdifferenzierung der PDE5-Hemmer Vardenafil zugesetzt.

Bei prostatichen Stromazellen bewirkt TGFβ in vitro die Transdifferenzierung der Fibroblasten in Myofibroblasten. Das lässt sich anhand von Veränderungen der dünnen, elongierten Fibroblasten zum abgeplatteten Phänotyp der Myofibroblasten erkennen. Zudem kann die Transdifferenzierung auf molekularer Ebene anhand der Induk-

tion von Marker-Genen wie dem Glattmuskelaktin (SMA) und dem Bindungsprotein 3 des Insulin-ähnlichen Wachstumsfaktors (IGFBP3) verfolgt werden. Bei gleichzeitiger Behandlung der Stromazellen mit Vardenafil bleibt der Fibroblasten-ähnliche Phänotyp bestehen.

Durch PDE5-Inhibition mit Vardenafil wird die Fibroblast- zu-Myofibroblast-Transdifferenzierung auch umgekehrt. Nach 72-stündiger Transdifferenzierung mit TGFβ1 wurden die Zellen für weitere 72 Stunden mit Vardenafil in unterschiedlicher Konzentration behandelt. Die Vardenafil-exponierten Zellen nahmen in

Die der stromalen Umgestaltung bei BPH zugrunde liegende Transdifferenzierung von Fibroblasten zu Myofibroblasten wird durch Verstärkung des NO/cGMP-Reaktionswegs vermindert und sogar umgekehrt.

Die Autoren schließen daraus, dass BPH-Patienten von einer langfristigen Therapie mit PDE5-Inhibitoren profitieren könnten.

Abhängigkeit von der Konzentration des PDE5-Hemmers eine deutlich Fibroblast-ähnliche Morphologie an.

Um zu verifizieren, dass die teilweise Rückgängigmachung der Transdifferenzierung durch erhöhte Spiegel an zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) vermittelt ist, wurde der lösliche NO-Donator Natrium-Nitroprussiat zugegeben. Hierdurch ließen sich die Konzentrationen von SMA und IGFBP3 der in-vitro-transdifferenzierten Myofibroblasten dosisabhängig ähnlich wie mit Vardenafil verringern. *jfs* ◀

Zenzmaier C, Kern J, Sampson N, et al. 2012. Phosphodiesterase type 5 inhibition reverts prostate fibroblast-to-myofibroblast trans-differentiation. *Endocrinology* September 4 [Epub ahead of print].

Keimzelltumoren Vergleich zwischen Paclitaxel–Bleomycin, Etoposid und Cisplatin (T-BEP) und dem Stan- dard Bleomycin, Etoposid und Cisplatin (BEP)

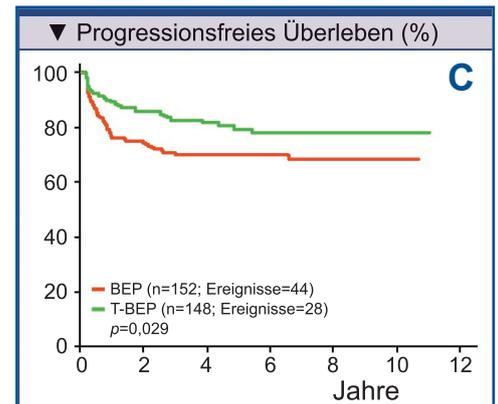
Die Behandlung von metastasiertem Keimzellkrebs mit Cisplatin/Etoposid-basierter Chemotherapie führt überwiegend zur Heilung. Bei allen drei prognostischen Kategorien der Klassifizierung von Seminomen und Nichtseminomen, die als gute Prognose (5 Jahre progressionsfreies Überleben [DFS] von 90 %), intermediäre Prognose (DSF von 70 %) und schlechte Prognose (DSF von 45 %) eingestuft werden, ist BEP die Standardbehandlung. Zur Optimierung der Therapie wird errogen ein weiteres potentes Krebsmittel in die BEP-Behandlung einzubeziehen. In Phase-II-Studien hat sich Paclitaxel bei Platin-refraktärem Krebs als wirksam herausgestellt. In diesem Zusammenhang wurde die Effektivität von jeweils vier Zyklen T-BEP mit der von BEP bei Patienten mit Keimzellkrebs intermediärer Prognose verglichen.

Insgesamt 337 Patienten aus 12 Ländern wurden in das Studienkollektiv aufgenommen. Die Teilnehmer wurden randomisiert entweder der T-BEP- oder BEP-Behandlung zugeteilt. Erstere bekamen vor Beginn der BEP-Therapie 175 mg/m² Paclitaxel über drei Stunden infundiert und erhielten zusätz-

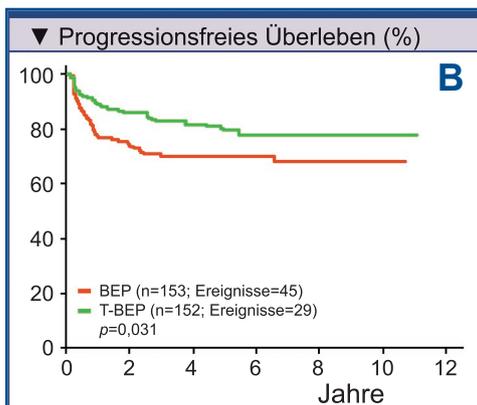
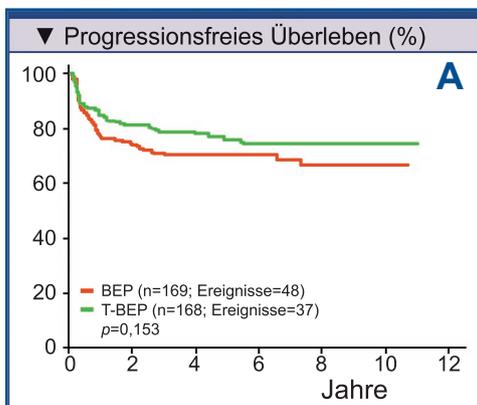
lich Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor. Um eine um 10 % verbesserte DSF-Rate nachweisen zu können, sollten ursprünglich 498 Patienten eingeschlossen werden. Infolge zu langsamer Rekrutierung wurde die Aufnahme bei 337 Patienten gestoppt.

Von den zwischen November 1998 und April 2009 rekrutierten 337 Patienten wurden 169 der BEP-Gruppe und 168 der T-BEP-Gruppe zugeordnet. Aus dem Patientenkollektiv stellten sich 26 als „nicht teilnahmeberechtigt“ heraus – zumeist aufgrund von fälschlicher prognostischer Klassifizierung. Zudem erhielten vier eligible Patienten keine Therapie und ein Patient des T-BEP-Arms erhielt BEP.

In der Intention-to-treat-Population (einschließlich der 26 nicht eligible Patienten und der 5 ohne oder verwechselter Therapie) betrug das 3-Jahre-DFS in der T-BEP-Gruppe 79,4 % und in der BEP-Gruppe 71,1 %. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant (**Abb. A**). Blieben die 26 nicht eligible Patienten in der Analyse unberücksichtigt, erhöhte sich das 3-Jahre-DFS in der T-BEP-Gruppe auf 82,7 % und sank in der BEP-Gruppe auf 70,1 %. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (**Abb. B**). Die angewachsene Differenz zwischen beiden Behandlungsgruppen spricht dafür, dass die Krankheit der nicht eligible Patienten im T-BEP-Arm häufiger mit schlechter Prognose und der im BEP-Arm mit guter Prognose assoziiert war. In einer weiteren Analyse ohne



die fünf Patienten, bei denen die zugewiesene Chemotherapie nicht oder verwechselt durchgeführt worden war, errechneten sich 83,2 % an 3-Jahre-DFS für das T-BEP-Regime und 70,6 % an 3-Jahre-DFS für die Behandlung mit BEP ($p = 0,029$; **Abb. C**). Sowohl in der Analyse mit ausschließlich eligible Patienten als auch in der mit nach Protokoll behandelten Patienten ergab sich für die T-BEP-Therapie gegenüber der BEP-Therapie eine Überlegenheit der 3-Jahre-DFS von 12 %.



Paclitaxel, Bleomycin, Etoposid und Cisplatin zusammen mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor erwies sich als sicheres und Effektives Behandlungsregime bei Patienten mit Keimzellkrebs intermediärer Prognose.

Das Gesamtüberleben wies zwischen den Behandlungsgruppen keinen signifikanten Unterschied auf.

Bei 12 % der Patienten im T-BEP-Arm und bei 15 % im BEP-Arm wurden Dosisreduzierungen vorgenommen. Grad-4-Toxizitäten traten in beiden Armen selten auf. Von sieben fatalen Ereignissen standen vier möglicherweise mit der Therapie im Zusammenhang (3 mit T-BEP). *jfs* ◀

de Wit R, Skoneczna, I, Daugaard G, et al. 2012. Randomized phase III study comparing paclitaxel–bleomycin, etoposide, and cisplatin (BEP) to standard BEP in intermediate-prognosis germ-cell cancer: Intergroup Study EORTC 30983. J Clin Oncol [Epub ahead of print].

LEVITRA

Der Testosteronmangel – ein unterschätztes Risiko für Männer?

Die Ergebnisse einer Aufklärungskampagne weisen auf eine erhebliche Prävalenz des Hypogonadismus hin

Der Hormonhaushalt des Mannes rückt immer mehr in den wissenschaftlichen Fokus. Zwischenzeitlich konnte belegt werden, dass beim männlichen Geschlecht ein altersabhängiger Rückgang der Androgenfreisetzung von etwa 1,2 % ab dem 40. Lebensjahr zu klinischen Symptomen führen kann. Dies kann so weit gehen, dass der Entstehung eines metabolischen Syndroms ein Androgenmangel zugrunde liegt [1]. Umgekehrt hat auch der Lebensstil einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung eines Androgenmangels. Eine teils ernährungs- und teils verhaltensbedingte Zunahme des Bauchumfangs auf über 94 cm hat durch die Wirkung der im Fettgewebe produzierten Östrogene negative Auswirkungen auf den Hormonhaushalt. Der Anteil des biologisch wirksamen Testosterons im Blut verringert sich mit steigendem Alter, da ein zunehmender Anteil an das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG) gebunden, dem Organismus für seine eigentliche Funktion nicht mehr zur Verfügung steht.

Androgenmangel verdoppelt das Mortalitätsrisiko

Symptome eines Androgenmangels beim Mann können Antriebsarmut bis hin zu depressiven Verstimmungen, Rückbildung der Muskulatur, Fettstoffwechselstörungen, Abnahme der Hautdicke, Rückgang von Libido und Potenz, teilweise mit Einschränkungen der Fertilität, Verlust der Knochendichte und Anämie durch Einschränkungen der Hämatopoese darstellen. Diese Zusammenhänge führen dazu, dass das Mortalitätsrisiko für hypogonadale Männer (Gesamttestosteron <2,5 ng/ml) im Vergleich zu Männern ohne Mangelerscheinungen mehr als verdoppelt ist (OR 2,24) [2]. Umgekehrt konnte die schwedische Arbeitsgruppe um Ohlsson einen protektiven Effekt auf das kardiovaskuläre System von Testosteronspiegeln > 550 nmol/dl nachweisen (OR 0,7) [3]. Bei niedrig normalen und hypogonadalen Testosteronspiegeln ergab sich eine Verdoppelung des Risikos, eine TIA (Transient Ischemic Attack) oder einen Apoplex zu erleiden [4].

Im Rahmen verschiedener Veranstaltungen wurde in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Mann und Gesundheit e.V. rein zufällig ausgewählten Probanden eine Blutentnahme zur Bestimmung der Gesamt-Testosteronkonzentration im Serum angeboten. Hauptziel war hierbei, Männer aller Altersklassen für das Thema zu sensibilisieren. Der Zulauf an Interessierten war immens. So erfolgte in den Jahren 2011 bis Mitte 2012 eine Testosteronbestimmung bei etwa 3 000 Männern. Die Teilnehmer erklärten sich mit der statistischen Auswertung der Ergebnisse einverstanden. Hierzu erfolgte eine Angabe des Alters und der Uhrzeit der Blutentnahme. So konnte überprüft werden, ob sich an dem zufällig ausgewählten Kollektiv die bekannten Zusammenhänge zu Alter und Tageszeit nachvollziehen lassen. Die Auswertung erfolgte anonymisiert.

Analyse des Gesamttestosterons bei 2 982 Männern

Es erfolgte eine Analyse des Gesamttestosterons an einem zentralen Labor aus Serumproben bei insgesamt 2 982 Männern. Das Kollektiv hatte einen Altersdurchschnitt von 54 Jahren. Die Auswertung zeigte, dass bei insgesamt 270 Probanden (9,1 %) zum Untersuchungszeitpunkt hypogonadale Werte mit einer Gesamt-Testosteronkonzentration von unter 2,5 ng/ml ermittelt wurden. Betrachtet man zusätzlich den „Graubereich“ mit Testosteronkonzentrationen von unter 3,5 ng/ml, in welchem durchaus Symptome eines Testosteronmangelsyndroms auftreten können, so steigt der Anteil der Männer mit auffällig niedrigen Messwerten auf 27,4 % (815 Männer). Bemerkenswert war darüber hinaus die Beobachtung, dass der Anteil der Männer mit hypogonadalen Messergebnissen vom Probandenalter nahezu unabhängig war. Bestätigt wurde die Erkenntnis, dass die Testosteronbestimmung am Vormittag erfolgen sollte. Bei einer Bestimmung nach 14 Uhr erscheint der Testosteronspiegel im Rahmen der zirkadianen Rhythmik erniedrigt und das Messergebnis hierdurch schwer interpretierbar.

Ergebnis: Niedrige Testosteronspiegel bei jedem vierten Mann

Aufgrund des Designs der Aktion – initial als Aufklärungskampagne entwickelt – lagen keine Daten zu Begleiterkrankungen oder klinischen Symptomen vor. Es handelt sich bei der Auswertung somit ausschließlich um die statistische Analyse der im Labor ermittelten Messergebnisse. Dennoch zeigen die Ergebnisse, dass bei mehr als jedem vierten Mann des Kollektivs teilweise erheblich erniedrigte Testosteronspiegel im Serum ermittelt wurden. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass der Testosteronhaushalt Einfluss auf verschiedene Organsysteme des Mannes hat (s.o.), sollte die Bestimmung dieses bedeutsamen Parameters im Rahmen der Abklärung entsprechender Beschwerden nicht in Vergessenheit geraten. Ein Testosteronmangel könnte in allen Alterklassen eine Ursache für Erkrankungen darstellen, welche oft symptomatisch behandelt werden, ohne die auslösende Ursache zu kennen. Hier sollte in Zukunft weiter Aufklärungsarbeit bei den Patienten, aber auch bei den Fachkollegen sämtlicher Fachdisziplinen geleistet werden.

Die künftigen Ergebnisse der Aktion werden weiterhin einer statistischen Auswertung zugeführt, um die Zusammenhänge mit dem Lebensalter zu überprüfen und einen Überblick zur Prävalenz des Hypogonadismus in unterschiedlichen Altersklassen zu erlangen.

Die Untersuchung ist bei der Ethikkommission gemeldet. ◀

Literatur:

- [1] Alberti KGMM, et al. 2009. Circulation 120: 1640-1645
- [2] Haring R, et al. 2010. Eur Heart J. 12:1494-1501
- [3] Ohlsson C, et al. 2011. J Am Coll Cardiol. 58: 1674-81.
- [4] Yeap BB et al. 2009. J Clin Endocrinol Metab. 2009, 94:2353-2359.

Autor und wissenschaftlicher Leiter der Aufklärungskampagne:
Dr. med. Tobias Jäger
(Essen)
Urologische Praxisklinik
www.upk-essen.de



Denosumab in der Behandlung von Männern mit niedriger Knochenmineraldichte

Der monoklonale Antikörper Denosumab bindet an den Protein-Rezeptoraktivator des nukleären Faktors kappa-B (RANK)-Liganden, wodurch die Knochenresorption deutlich verringert und die Knochenmineraldichte erhöht wird. Bei Männern mit niedriger Knochenmineraldichte wurde die Wirksamkeit von Denosumab gegenüber Placebo getestet.

In der Phase-III-Studie wurden bei Männern mit geringer Knochenmineraldichte Wirksamkeit und Verträglichkeit von Denosumab 60 mg alle sechs

Monate gegenüber Placebo geprüft. Als primärer Endpunkt war die prozentuale Veränderung der Knochenmineraldichte in der Lendenwirbelsäule nach zwölfmonatiger Behandlung mit Denosumab festgelegt worden.

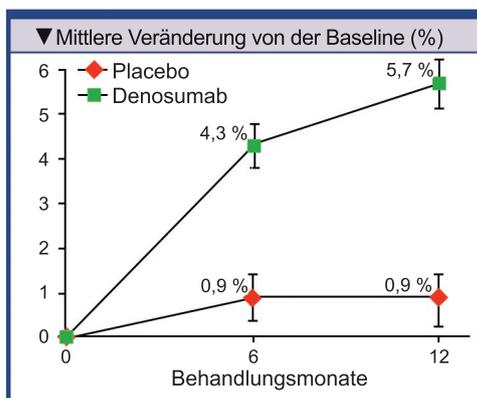
Von insgesamt 242 Studienteilnehmern wurden je 121 entweder mit Denosumab oder Placebo behandelt. Nach zwölfwöchiger Behandlung mit Denosumab hatte sich die Knochenmineraldichte in der Lendenwirbelsäule um 5,7 % gegenüber 0,9 % mit Placebo erhöht. Entsprechend stieg die Knochenmineraldichte auch in der Hüfte (2,4 %), im Oberschenkelhals (2,1 %), im Trochanter (3,1 %) und im distalen Radius (0,6 %) deutlich an, während mit Pla-

Die einjährige Therapie mit Denosumab führte bei den Männern mit niedriger Knochenmineraldichte zu verringerter Knochenresorption und signifikanten Zunahmen der Mineraldichte an allen vermessenen skelettalen Orten.

cebo kaum Veränderungen festgestellt wurden.

Die Konzentration an C-terminalem Telozeptid des Typ-1-Kollagens (CTX) im Serum nahm bis zum 15. Tag der Denosumab-Behandlung im Vergleich mit Placebo drastisch ab ($p < 0,0001$). Klinische Knochenfrakturen ereigneten sich eine in der Denosumab-Gruppe gegenüber zwei in der Placebo-Gruppe (in jeder Gruppe ein Rippenbruch und ein Oberarmbruch in der Placebo-Gruppe. *Red.* ◀

Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, et al. 2012. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 97:3161-3169.



Zoledronsäure in der Behandlung von Männern mit Osteoporose

Etwa 40 % aller osteoporotischen Knochenfrakturen betreffen Männer im Alter über 50 Jahren. In diesem Zusammenhang wurde untersucht, inwieweit sich das Frakturrisiko unter einer Behandlung osteoporotischer Männer mit Zoledronsäure senken lässt.

Das Patientenkollektiv in der multizentrischen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie umfasste 1 199 Männer im Alter von 50 bis 85 Jahren mit Osteoporose. Die Teilnehmer erhielten randomisiert zu Studienan-

fang und nach 12 Monaten eine intravenöse Infusion mit Zoledronsäure (5 mg) oder Placebo.

In der Zoledronsäure-Gruppe erlitt ein signifikant kleinerer Anteil der Männer innerhalb von 24 Monaten eine neue morphometrische Vertebrafraktur als in der Placebo-Gruppe (Abb.). Zudem waren Vertebrafrakturen in der Zoledronsäure-Gruppe seltener moderat bis schwer als in der Placebo-Gruppe. Auch die allerdings sehr geringe Anzahl klinischer Vertebrafrakturen war bei Zoledronsäure-Behandlung niedriger.

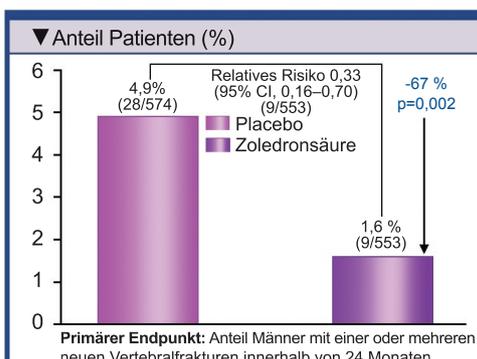
Die Zoledronsäure-Behandlung stand im Zusammenhang mit einem signifikanten anhaltenden Anstieg der Knochenmineraldichte in der Lendenwirbelsäule, der Hüf-

Bei einmaliger Behandlung mit Zoledronsäure pro Jahr sank das Risiko für Knochenfrakturen bei Männern mit Osteoporose signifikant.

Das Ergebnis war gleich, ob die Osteoporose primär bedingt oder die Folge eines niedrigen Testosteronspiegels war.

te, und dem Femurhals. Dieser Effekt war unabhängig von der Konzentration an Gesamttestosteron im Serum ($> 3,5$ ng/ml oder $\leq 3,5$ ng/ml). Die biochemischen Marker des Knochenumsatzes (Serum β -C-terminales Telozeptid des Typ-1-Kollagens [β -CTX], Knochen-spezifische Phosphatase [BSAP], Prokollagen Typ-1 N-terminales Propeptid [PINP]) waren bei den Männern, die Zoledronsäure erhielten, deutlich niedriger als bei den Männern der Placebo-Gruppe. *Red.* ◀

Boonen S, Reginster J-Y, Kaufman J-M, et al. 2012. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 367:1714-1723.



Erfahrungsbericht: 5 000 radikale Prostataoperationen mit dem OP-Roboter da Vinci

OP-Roboter sind nun schon 1 1/2 Jahrzehnte im Einsatz. Dieses Hilfsmittel hat sich insbesondere in der Urologie durchgesetzt. In Deutschland werden laut dem Hersteller (Intuitive Surgical) mittlerweile 17 % der radikalen Prostatektomien mit einem OP-Roboter durchgeführt. In den USA sollen es bereits knapp 90 % sein.

Die Urologische Klinik des St. Antonius-Hospitals in Gronau blickt mittlerweile auf 5 000 Operationen mit dem da Vinci-Roboter zurück, der bereits seit 2006 im Einsatz ist. Prostatektomien und partielle Nephrektomien sind in Gronau die häufigsten mit dem da Vinci System durchgeführten Operationen. Gut ein Drittel der Prostataoperationen wurde allein von Dr. Jörn Witt persönlich durchgeführt.

Umfassende Dokumentation und Datenerhebung

Seit der ersten da Vinci Operation stand für Dr. Witt fest, dass nur eine möglichst umfassende Dokumentation und Datenerhebung für messbare und vergleichbare Ergebnisse sorgen kann. Eine internetbasierte Datenbank wurde in 2009 in Auftrag gegeben, mit deren Hilfe Daten zur Operation, zum Patienten, zur Lebensqualität und zu funktionellen, onkologischen Ergebnissen festgehalten und ausgewertet werden können. Die Mitglieder der damals neu gegründeten Deutschen Gesellschaft für Roboter-assistierte Urologie

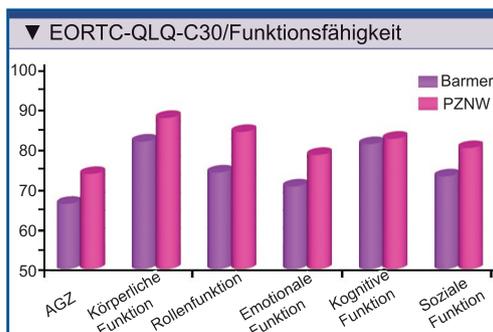


Abb. 1: Vergleich verschiedener EORTC-QLQ-C30 Items zwischen den BEK versicherten Patienten und den in Gronau operierten Patienten: Höhere Säulen = bessere Ergebnisse (Quelle: PZNW).

(DGRU) wurden eingeladen die Datenbank zu nutzen. Mittlerweile sind über einen Zeitraum von zehn Jahren mehr als 400 Datenpunkte pro Patient dokumentiert und für zahlreiche wissenschaftliche Veröffentlichungen verwendet worden. Vor allem lässt sich anhand der eingegeben Daten die Entwicklung der Behandlungsqualität leicht und zeitnah überwachen. Dies ist speziell für neue Ärzte wichtig, da die Datenbank ein zusätzliches und objektives Instrument bietet, um den Ausbildungsstand beurteilen zu können.

Eine Zertifizierung des Prostatazentrums Nordwest (PZNW) nach DIN iso und durch die Deutsche Krebsgesellschaft erfolgte im Jahr 2009. Die Rezertifizierung wurde ohne Abweichungen im Sommer 2012 erfolgreich bestätigt.

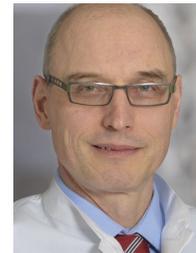
Überdurchschnittlich gutes Ergebnis für Patienten des Gronauer Prostatazentrums

Eine operative Entfernung der Prostata nach Krebsdiagnose will gut überlegt sein. Das zeigen Befragungsergebnisse des Barmer GEK Reports Krankenhaus 2012. Ein Jahr nach Krankenhausaufenthalt berichtete die Mehrheit der Patienten von erheblichen Einbußen an Lebensqualität. Angeregt durch den Krankenhausreport wurde eine Metaanalyse zur Prostatatherapie erstellt und diese den Gronauer Daten und den Daten des Krankenhausreportes gegenübergestellt. In fast allen Parametern zeigte sich ein überdurchschnittlich gutes Ergebnis für die Patienten des PZNW in Gronau (**Abb. 1**).

Bis Ende des Jahres werden 1 500 Patienten in die Urologie nach Gronau gekommen sein, um sich mit dem da Vinci Roboter operieren zu lassen – davon rund 1 300 Prostatektomien (**Abb. 2**).

Fluoreszenzverfahren

Eine der neuesten Entwicklungen zum da Vinci System ist ein Fluoreszenzverfahren, welches auch in Gronau bereits angewandt wird. Hierbei werden durch ein spe-



Dr. med. Jörn H. Witt (Gronau):

„In der Roboterchirurgie sorgen eine umfassende Dokumentation und Datenerhebung für messbare und vergleichbare Ergebnisse.“

zielles optisches System, auf das während der OP umgeschaltet werden kann, uoreszierende Mittel, die zuvor intravenös injiziert wurden, sichtbar gemacht. Eingesetzt wird diese Methode beispielsweise bei der partiellen Nephrektomie. In der Phase der Gefäßpreparation lässt sich so die versorgende Nierenarterie sichtbar machen. Während der Resektion wird das uoreszierende Mittel aus dem Bereich des Tumors schneller als aus dem gesunden Nierenparenchym ausgeschwemmt. Letzteres leuchtet unter dem Speziallicht grünlich, während das Tumorgewebe schwarz dargestellt ist.

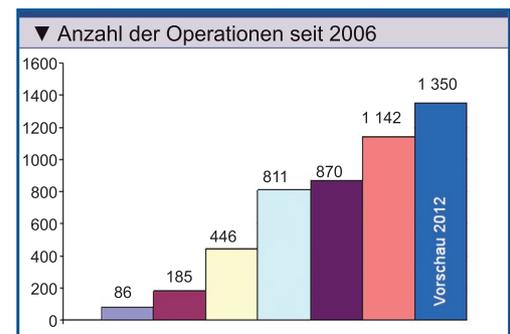


Abb. 2: Entwicklung der Roboter-assistierte Prostatektomien in Gronau von 2006 bis 2012.

Zusammenfassung

Mit einem passenden Konzept zur Qualitätssicherung sowie zur Aus- und Weiterbildung lassen sich mit der Roboterchirurgie im Vergleich mit anderen chirurgischen Techniken bessere funktionelle und zumindest gleich gute onkologische Ergebnisse für den Patienten erreichen. Die hohe Investition in die Technologie hat sich unter Berücksichtigung des Qualitätsmanagements und der Standardisierung der Ausbildungskonzepte bei vielen der mittlerweile 70 da Vinci Systeme in Deutschland – drei davon im St. Antonius Krankenhaus Gronau – positiv ausgewirkt. ◀

Andreas Koch, St. Antonius-Hospital, Prostatazentrum Nordwest, 48599 Gronau.

Zielgerichtete antimikrobielle Prophylaxe vor einer Prostatabiopsie

Die TRUS-geleitete Prostatabiopsie wird herkömmlicherweise zur Entdeckung von Prostatakrebs durchgeführt. Die Prozedur kann infektiöse Komplikationen wie Harntraktinfektionen, Epididymoorchitis, akute Prostatitis, Bakteriämie und Sepsis nach sich ziehen. Dieses Risiko lässt sich durch eine antibiotische Prophylaxe mit Fluorochinolonen vor der Prostatabiopsie deutlich reduzieren. Andererseits bietet die standardmäßige Prophylaxe vor den offenbar vermehrt auftretenden Fluorochinolon-resistenten Keimen keinen Schutz. In diesem Zusammenhang wurde die Effektivität der auf Rektalabstrichen basierenden zielgerichteten antimikrobiellen Prophylaxe bei Männern mit TRUS-geleiteter Prostatabiopsie ermittelt.

Die Methode der Isolierung und Identifizierung Fluorochinolon-resistenter Keime in der nativen Darmflora mittels Rektalabstrichen wurde bislang erst zur Ermittlung der Prävalenz solcher Organismen eingesetzt.

In der aktuellen Studie wurde das Vorkommen infektiöser Komplikationen bei TRUS-geleiteter Prostatabiopsie bei Männern mit standardmäßiger, empirischer Ciprofloxacin-Prophylaxe und bei Männern mit zielgerichteter Prophylaxe verglichen. Letztere unterzogen sich einem Rektalabstrich, der auf einem selektiven Medium ausgeplattet wurde, das Ciprofloxacin zur Identifizierung von Fluorochinolon-resistenten Bakterien enthält. Patienten mit durch Fluorochinolone erreichbaren

Keimen erhielten Ciprofloxacin, während diejenigen mit Fluorochinolon-resistenten Bakterien eine ausgetestete antimikrobielle Prophylaxe erhielten. Die Erfassung infektiöser Komplikationen erfolgte innerhalb von 30 Tagen nach der Prostatabiopsie.

Insgesamt 457 Männer unterzogen sich einer TRUS-geleiteten Prostatabiopsie. Bei 112 von ihnen (24,5 %) wurde zuvor ein Rektalabstrich vorgenommen und eine Kultur angelegt. In 22 Fällen wurden Fluorochinolon-resistente Keime nachgewiesen.

Unter den 112 Männern mit zielgerichteter Prophylaxe trat keine infektiöse Komplikation auf, während es bei den 345 Patienten mit empirischer Prophylaxe neun Fälle (darunter eine Sepsis) waren. Bei sie-

Die zielgerichtete antimikrobielle Prophylaxe führte zu beträchtlichem Rückgang der infektiösen Komplikationen nach TRUS-geleiteter Prostatabiopsie.

Anhand der aktuellen Daten errechnet sich ein Verhältnis von 38 Männern, die sich einem Rektalabstrich unterziehen müssen, damit eine infektiöse Komplikation verhindert wird. Auch in Deutschland könnten auf der Basis dieser Rechnung mehrere Tausend Männer pro Jahr von zielgerichteter Prophylaxe vor der Prostatabiopsie profitieren.

ben der Infektionen waren Fluorochinolon-resistente Keime die Verursacher.

Die Autoren machen ferner eine Kosten-Nutzen-Analyse auf. Anhand der Verhältnisse im amerikanischen Gesundheitssystem wurde eine erhebliche Kostenersparnis bei Anwendung der zielgerichteten antimikrobiellen Prophylaxe errechnet. *Red.* ◀

Taylor AK, Zembower TR, Nadler RB, et al. 2012. Targeted antimicrobial prophylaxis using rectal swab cultures in men undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsy is associated with reduced incidence of postoperative infectious complications and cost of care. *J Urol* 187:1275-1279.

Symptome des unteren Harntrakts und Depression

Die Prävalenz der benignen Prostatahyperplasie (BPH) soll bereits im fünften Lebensjahrzehnt ca. 40 % betragen. Damit verbunden treten mit zunehmendem Alter in größerem Ausmaß Symptome des unteren Harntrakts (LUTS) in Erscheinung. Aktuell wurde deren Zusammenhang mit dem Auftreten depressiver Symptome untersucht.

Depressionen spielen in der Pathogenese zahlreicher chronischer Krankheiten (chronisch obstruktive Lungenkrankheiten, Arthritis, Asthma, Diabetes, kongestive Herzinsuffizienz) eine wichtige Rolle. Ein solcher Zusammenhang besteht auch für einige urologische Krankheiten wie Inkontinenz und Urolithiasis. Zudem wurde der Einfluss einer BPH auf depressive Symptome nachgewiesen.

Arbeiter der Wiener Stadtwerke (n=673) unterzogen sich einem freiwilligen Gesund-

heitscheck mit einer eingehenden medizinischen Untersuchung. Die Teilnehmer füllten den International Prostate Symptom Score (IPSS)-Fragebogen und den Beck Depression Inventory (BDI) aus.

Das mittlere Alter der Studienteilnehmer betrug 51,5 Jahre. Bei Männern mit obstruktiven und irritativen LUTS wurde ein signifikant höherer BDI Score ermittelt als bei symptomfreien Männern. Für Gesamttestosteron und Alter korrigierte Regressionsanalysen bestätigten den signifikanten

Bei anderweitig gesunden Männern stehen Symptome des unteren Harntrakts signifikant im Zusammenhang mit Depressionen.

Hierdurch wird deutlich, dass der Behandlung von LUTS auch Bedeutung für die mentale Gesundheit bei Männern zukommt.

Einfluss des IPSS auf den BDI Score. Bei leichten Depressionen (BDI Score >9) bestand ein Odds Ratio (OR) von 1,092, für moderate bis schwere Depressionen (BDI Score >19) ein OR von 1,093 und für schwere Depressionen (BDI Score >29) ein OR von 1,176. Alle Zusammenhänge waren hoch signifikant. *jfs* ◀

Rom M, Schatzl G, Swietek N, et al. 2012. Lower urinary tract symptoms and depression. *BJU Int* [Epub ahead of print].



Unbehandelte Kontinenzstörungen führen oft zu psychischen Komplikationen

Für die meisten Betroffenen ist die Harninkontinenz ein stilles Leiden. Nur wenige wagen es, offen darüber zu reden. Dabei wird vergessen, dass der unkontrollierte Harnverlust jeden treffen kann, unabhängig von Alter und Geschlecht. Wird die Harninkontinenz nicht adäquat behandelt, können Depressionen, Angstzustände und die gefürchtete soziale Isolation, verbunden mit einer erheblichen Reduktion der Lebensqualität auftreten, warnte Prof. Dr. med. Hubertus Riedmiller (Würzburg) beim 24. Jahreskongress der Deutschen Kontinenz Gesellschaft in

Würzburg. Bei der männlichen Bevölkerung ist die Tabuisierung deutlich stärker ausgeprägt als bei den Frauen, die diese Erkrankung früher und intensiver verbalisieren als die betroffenen Männer. Daher sei ein individuelles diagnostisches Vorgehen zu fordern, bei dem eine umfassende und sorgfältig durchgeführte Blasenfunktionsstörung wesentlicher Bestandteil sein sollte. Denn nur die exakte Analyse der Harninkontinenz und die danach individuell ausgerichtete Behandlung führten zu der gewünschten hohen Ergebnisqualität, betonte Riedmiller.

In den Fällen, in denen die konservativen Therapiemaßnahmen nicht helfen, stehen dem Arzt eine Reihe von bewährten operativen Techniken und auch neue innovative Operationsmethoden zur Verfügung. Die Rekonstruktion des weiblichen Beckenbodens, die Implantation eines künstlichen Schließmuskelsystems (Sphinkterprothese) und die Behandlung der Inkontinenz unter Einsatz künstlicher Bänder und Netze sollte nach einer exakten Indikationsstellung erfolgen. **RR**◀

Pressekonferenz anlässlich des 24. Jahreskongresses der DKG am 09.11.2012 in Würzburg.

Argusband – akzeptable Kontinenzraten im Langzeitverlauf

Die Implantation eines Argusbandes ist nach Einschätzung von Dr. med. Hans-Jürgen Knopf (Höxter) ein sicheres Verfahren zur Behandlung der postoperativen Belastungsinkontinenz des Mannes. Von Oktober 2007 bis Mai 2011 wurde im St. Ansgar-Krankenhaus Höxter bei 59 Männern ein Argusband implantiert. Die Patienten waren durchschnittlich 71 Jahre alt. Bei 82 % der Männer war vorher eine radikale Prostatektomie und bei 9 % eine transurethrale Prostataresektion durchgeführt worden. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 30

Monaten berichteten 60 bis 70 % der befragten Männer über eine deutlich verbesserte Lebensqualität und eine gesteigerte Aktivität, dank der Argusband-Implantation. Ein Viertel der Befragten klagte über persistierende Beschwerden und nur jeder Fünfte war unzufrieden mit dem Ergebnis der Argusband-Implantation.

Neben den üblichen postoperativen Wundschmerzen leiden viele Männer nach der Implantation eines Argusbandes unter perinealen, suprasymphysären, inguinalen und skrotalen Schmerzen. Daher ist eine adäquate postoperative Schmerzreduktion Voraus-

setzung für eine schnelle Mobilisierung des Patienten, die eine geringere Rate an Komplikationen wie Pneumonien und Thromboembolien sowie eine höhere Patientenzufriedenheit zur Folge hat. Empfohlen wird eine Basisedikation mit einem transdermalen lang wirkenden Opioid (z.B. Buprenorphin), kombiniert mit einem peripher wirkenden Analgetikum (z.B. Novalminsulfon) bei Bedarf. **RR**◀

„Operatives Outcome nach Argus-Band-Implantation nach einem mittleren Follow-up von 30 Monaten“. Vortrag von Prof. H.-J. Knopf während des 24. Jahreskongresses der DKG in Würzburg am 09.11.2012.

Botulinumtoxin – die positiven Meldungen reißen nicht ab

In der Neurologie wird Botulinumtoxin schon seit Anfang der 80er Jahre als zugelassenes Arzneimittel in der Behandlung von speziellen Bewegungsstörungen (z.B. fokale Dystonien) eingesetzt. Nach der Euphorie, die nach der Zulassung Botulinumtoxin für die intravesikale Applikation bei der neurogenen Grunderkrankung der Blase (Patienten mit Multipler Sklerose oder Querschnittslähmung) zu erwarten war, häufen sich in der letzten Zeit positive Berichte auch über die Anwendung

bei Patienten mit nichtneurogener Blase (Dranginkontinenz), berichtete Prof. Dr. med. Klaus-Peter Jünemann (Kiel) beim 24. Jahreskongress der Deutschen Kontinenz Gesellschaft in Würzburg.

Eine im November 2012 im NEJM publizierte prospektive Doppelblindstudie, die an der Universität Chicago mit mehr als 200 Frauen mit klassischer Dranginkontinenz durchgeführt worden war, zeigte, dass der Anteil der Patientinnen mit vollständiger Symptombefreiheit unter Botulinumto-

xin doppelt so hoch war im Vergleich zur Kontrollgruppe, die das Anticholinergikum Solifenacin erhalten hatten.

Für die Botulinumtoxin-Behandlung sprechen neben der hohen Effektivität auch die geringe Nebenwirkungsrate bei minimal bzw. geringer Invasivität der Injektion des neurotoxischen Proteins in die Blasenwand. **RR**◀

Visco AG, et al. 2012. Anticholinergic Therapy vs. Onabotulinumtoxin A for Urgency Urinary Incontinence. *N Engl J Med* 367:1803-1813

Zusammenhang zwischen überaktiver Blase und Spiegel an C-reaktivem Protein

Sowohl ältere Männer als auch ältere Frauen leiden häufig unter einer überaktiven Blase (OAB) sowie der damit verbundenen Einbuße an Lebensqualität. Bei Männern sprechen verschiedene Indizien für das Vorliegen einer chronischen Entzündung bei benigner Prostatahyperplasie (BPH)-verursachten Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS). Aktuell wurde an einem bevölkerungsbasierten Querschnitt aus beiden Geschlechtern der Zusammenhang zwischen OAB und dem Spiegel an C-reaktivem Protein (CRP) im Serum untersucht.

Epidemiologische Daten sprechen für eine Rolle von Entzündungsreaktionen bei der Entwicklung und Progression von LUTS. Männer über 60 Jahre mit messbarem Spiegel an CRP berichten häufiger von LUTS als Männer mit nicht nachweisbarem CRP-Spiegel.

Im Rahmen der Boston Area Community Health (BACH)-Umfrage wurde bei Männern und Frauen im Alter von 30 bis 79 Jahren das Vorliegen urologischer Sym-

ptome ermittelt. Die Analysen erfolgten anhand der Daten von 1 898 Männern und 1 854 Frauen, bei denen der CRP-Spiegel verfügbar war.

Sowohl bei Männern als auch bei Frauen wird ein Ansteigen der Prävalenz von OAB mit dem Alter beobachtet. Insbesondere zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr nimmt der Anteil Betroffener deutlich zu und erhöht sich danach bis zum Alter von 79 Jahren nur noch un-

Sowohl bei Männern als auch bei Frauen nahm die Prävalenz an überaktiver Blase mit zunehmendem Spiegel an C-reaktivem Protein zu.

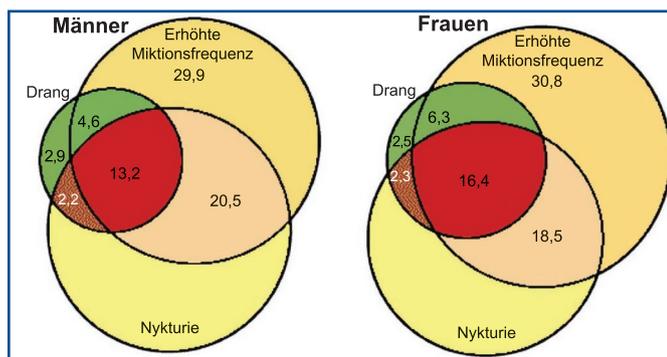
Diese Assoziation war bei Männern stärker ausgeprägt als bei Frauen. Insgesamt sind die Ergebnisse eine weitere Bestätigung für die Beteiligung von Entzündungsreaktion bei der Entwicklung und Progression der OAB.

wesentlich. Zugleich wird eine Zunahme der OAB-Prävalenz bei höheren Spiegeln an CRP registriert – bei Männern stärker ausgeprägt als bei Frauen.

Es besteht bei Männern und Frauen ein hoher Grad an Überlappung zwischen Drangsymptomen, erhöhter Miktionsfrequenz und Nykturie. Drangsymptome allein traten bei weniger als 3 % der Männer und Frauen auf (**Abb.**).

Die korrigierten Odds Ratio für Drangsymptome, erhöhte Miktionsfrequenz und Nykturie ergaben für Männer einen signifikanten Zusammenhang sowohl mit Nykturie als auch mit Drangsymptomen, während das bei Frauen nur mit Drangsymptomen der Fall war. *Red.* ◀

Kupelian V, Rosen RC, Roehrborn CG, et al. 2012. Association of overactive bladder and C-reactive protein levels. Results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *BJU Int* 110:401-407.



Jeweiliger Anteil der Teilnehmer mit entweder allein Drangsymptomen, erhöhter Miktionsfrequenz oder Nykturie sowie mit überlappenden Symptomen (Kupelian V, et al, 2012).

Inkontinenzdiagnostik: Sonographie oder Zystographie?

Owohl in der Regel der Wunsch nach einer diagnostischen Methode besteht, die für den Patienten wenig belastend, leicht durchführbar und wenig kostenintensiv ist, sollte bei der Wahl des geeigneten bildgebenden Verfahrens vor allem bedacht werden, mit welcher Methode die diagnostische Frage am besten beantwortet werden kann, forderte Prof. Dr. med. Ruth Kirschner-Hermanns (Bonn) beim 24. Jahreskongress der Deutschen Kontinenz Gesellschaft in Würzburg.

Die Miktionszystourethrographie (MCU) ist eine Röntgenkontrast-Untersuchung von Blase und Harnröhre, die während der Miktion durchgeführt wird. Sie ist dann indiziert, wenn ein Verdacht auf eine funktionelle Blasenentleerungsstörung besteht. Die Domäne der MCU ist die Diagnostik von neurogenen Blasenfunktionsstörungen. Die MCU ist den sonographischen Verfahren in der Detektion und der Ortung von Blasen und Darmfisteln überlegen.

Die Domäne der Sonographie ist die Diagnostik des weiblichen Beckenbodens, denn

die verschiedenen Prolapsformen sind im perinealen Ultraschall sehr gut differenzierbar. Die Mobilität der Harnröhre kann wesentlich besser eingeschätzt werden als mit der lateralen Zystographie. Ob transrektale oder perineale Ultraschallverfahren auch in der Inkontinenzdiagnostik des Mannes eine Rolle spielen werden, ist zurzeit in der Diskussion. *RR* ◀

Kirschner-Hermanns R, et al. 2012. Two- and three-/four dimensional perineal ultrasonography in men with urinary incontinence after radical prostatectomy. *BJU International* 109:46–51.

Schutz vor Regress:

Wann gehören anthroposophische Mistelpräparate aufs Kassenrezept?



Seit 2004 sind nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel nur ausnahmsweise per Kassenrezept verordnungsfähig. Als gesetzliche Ausnahme können versicherten Kindern bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und versicherten Jugendlichen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr mit Entwicklungsstörungen Kassenrezepte ausgestellt werden. Durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) ist in der Arzneimittelrichtlinie (AM-RL) festgelegt, welche weiteren Ausnahmen bestehen (sog. OTC-Ausnahmeliste). Die 46 Fallgruppen der Ausnahmeliste bereiten gelegentlich Schwierigkeiten in ihrer Auslegung und praktischen Anwendung. Dies gilt erst recht bei Arzneimitteln der Besonderen Therapierichtungen. Nach einem Urteil des Bundessozialgerichtes (BSG) vom 11.05.2011 sind anthroposophische Mistelarzneimittel in der adjuvanten Krebstherapie nicht mehr Bestandteil der Ausnahmeliste. Sie können aber in der palliativen Krebstherapie und zur Bekämpfung von schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) anderer Arzneimittel innerhalb der Krebstherapie verordnungsfähig sein.

Palliative Therapie

Anthroposophische Mistelarzneimittel sind über § 12 Abs. 6 in Verbindung mit Anlage I Nr. 32 AM-RL ausnahmsweise per Kassenrezept in der palliativen Therapie verordnungsfähig. Zweifel daran hatte eine bekannte Krebsberatungsstelle. In einer Stellungnahme des GBA vom 07.09.2012 gegenüber der Patientenberatung wird bestätigt: „Rezeptfreie homöopathische und anthroposophische Mistelpräparate sind demnach gemäß § 12 Abs. 6 AM-RL in der palliativen Therapie von malignen Tumoren zur Verbesserung der Lebensqualität erstattungsfähig, sofern sie als Therapiestandard in der jeweiligen Therapierich-

tung angezeigt sind. Dies gilt unabhängig davon, ob sie auf Mistellektin normiert sind. Allopathische Phytopharmaka hingegen sind in dieser Indikation nur erstattungsfähig, wenn sie auf Mistellektin normiert sind.“

Behandlung schwerwiegender Nebenwirkungen

Vertragsärzte können Mistelpräparate, wie Helixor, auch nach § 12 Abs. 8 Arzneimittelrichtlinie mit Kassenrezept für Erwachsene verordnen. Wegen der bis Ende 2011 möglichen Verordnung in der adjuvant-kurativen Tumortherapie hatte diese Rechtsgrundlage bislang wenig Bedeutung. Die Norm lautet: „Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel, die zur Behandlung der beim bestimmungsgemäßen Gebrauch eines zugelassenen, im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung verordnungsfähigen Arzneimittels auftretenden schädlichen unbeabsichtigten Reaktionen (unerwünschte Arzneimittelwirkungen; UAW) eingesetzt werden, sind verordnungsfähig, wenn die UAW schwerwiegend im Sinne des Abs. 3 sind.“ Dies ist dann der Fall, wenn die UAW entweder lebensbedrohlich ist oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigt. Nach vorliegenden Studien sind Mistelpräparate geeignet, unerwünschte Arzneimittelwirkungen der onkologischen Chemotherapie zu reduzieren.

Die Verordnung kann auch als prophylaktische Gabe zur Vorbeugung zu erwartender Nebenwirkungen (z.B. bei einer Chemotherapie) erfolgen. Dies ergibt sich aus einem umfassenden Behandlungsbegriff, der auch prophylaktische Maßnahmen bei nach ärztlicher Prognose gesichert zu erwartenden UAW einschließt. Gestützt wird diese Annahme auch durch § 28 Abs. 1 Sozialgesetzbuch – 5. Buch (SGB V), wonach die ärztliche Behandlung „die Tätigkeit des Arztes, die zur Verhütung, Früherkennung und Behandlung von Krankheiten nach den

Regeln der ärztlichen Kunst ausreichend und zweckmäßig ist“ umfasst.

Gerade in der Onkologie erfordert die wirksame Behandlung von Nebenwirkungen häufig eine prophylaktische Maßnahme, z.B. die Gabe von Antiemetika vor Beginn der Chemotherapie, die prophylaktische Anwendung hämatopoetischer Wachstumsfaktoren bei zu erwartender febriler Neutropenie oder die prophylaktische Gabe von Zytoprotektoren zum Schutz normaler Gewebe. Nur durch prophylaktische Maßnahmen kann die ärztliche Behandlung in den genannten Beispielen „ausreichend und zweckmäßig“ sein. Außerdem ist es mit dem Gebot der humanen Krankenbehandlung nach § 70 Abs. 2 SGB V nicht vereinbar, eine schwere Nebenwirkung eintreten zu lassen und dann erst geeignete Maßnahmen zu ergreifen. Diese Auslegung wird auch durch § 27 Abs. 1 Satz 1 SGB V gerechtfertigt. Danach haben Versicherte Anspruch auf Krankenbehandlung, wenn sie notwendig ist, um eine Erkrankung zu erkennen, zu heilen, ihre Verschlimmerung zu verhüten oder Krankheitsbeschwerden zu lindern. Hieraus wird deutlich, dass der gesetzliche Auftrag eindeutig darauf abzielt, eine ärztliche und medikamentöse Behandlung zur Vermeidung von Folge- oder Begleiterkrankungen sowie Schmerzen zu gewährleisten.

Welche UAW ist relevant?

Aufgrund langjähriger ärztlicher Erfahrungen und neuerer prospektiv-randomisierter klinischer Studien kann die Misteltherapie die Nebenwirkungen einer onkologischen Chemotherapie signifikant reduzieren. Speziell Fatigue, Erschöpfung, Übelkeit, Erbrechen und Appetit können verbessert werden. Aber auch über eine Reduktion der chemotherapiebedingten Leukopenie/Neutropenie und Immunsuppression, die die Ursache

lebensbedrohlicher Infektionen sein können, liegen Daten vor.

Als eine Nebenwirkung, die „die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigen“ kann, kommt in erster Linie die Fatigue in Betracht. Diese gilt als häufigste Nebenwirkung (UAW) der onkologischen Therapie, und weist einen negativen Einfluss auf sämtliche wesentlichen Aspekte der Lebensqualität auf. Sie tritt im Rahmen einer Chemotherapie bei mehr als 60–80 % der Patienten auf, bei intensiven Chemotherapieformen sogar bei allen Erkrankten. Nach Gutenbrunner C. et al. tritt sie bei bis zu 92 % der Fälle bei Patienten unter adjuvanter Tumorthherapie auf und existiert trotz Tumorfreiheit bei 20–36 % der Patienten noch nach ein bis acht Jahren. Insoweit handelt es sich bei der Fatigue um eine

schwerwiegende UAW, nicht jedoch bei Übelkeit, die nach relativ kurzer Zeit wieder abklingt. Die Misteltherapie ist nach diesen Autoren eine der wenigen medikamentösen Ansätze, für die positive Ergebnisse bei Fatigue aus randomisierten Studien vorliegen.

Gute Dokumentation ist erforderlich

Die Diagnose (zum Beispiel Brustkrebs) und die Grundlage der Verordnung (§ 12 Abs. 6 AM-RL, palliative Therapie zur Besserung der Lebensqualität oder § 12 Abs. 8 AM-RL zur Reduktion schwerwiegender Nebenwirkungen der Chemotherapie, zum Beispiel Fatigue) müssen in der Krankenakte dokumentiert werden.

Fazit:

Eine Verordnung anthroposophischer Mittelpräparate nach SGB V und AM-RL ist in der vertragsärztlichen Versorgung in zwei Fällen möglich:

- Nach § 12 Abs. 6 AM-RL und Anlage I Nr. 32 AM-RL in der palliativen Tumorthherapie;
- Nach § 12 Abs. 8 AM-RL als Begleittherapie zur Reduktion schwerwiegender Nebenwirkungen, z.B. Cancer Related Fatigue.

(Medizinische und juristische Literatur beim Verfasser.)

Verfasser:
Dr. jur. Frank A. Stebner,
Rechtsanwalt und
Fachanwalt für
Medizinrecht
(Salzgitter)
E-Mail: info@drstebner.de



Der Kommentar von Dr. Frank A. Stebner

In Rente mit 65 oder 67 Jahren?

Wie kam es zur Festlegung des Renteneintrittsalters auf 65?

Der Diskurs über die Anhebung des gesetzlichen Renteneintrittsalters auf 67 Jahre scheint noch lange nicht beendet zu sein und spart auch die Ärzteversorgung nicht aus. Gegen eine Erhöhung wird politisch, soziologisch und humanitär argumentiert. Es lohnt sich die Behauptungen vor historischem Hintergrund zu betrachten. Der Historiker Martin P. Wiegand (Göttingen) berichtete in einem Redaktionsgespräch erstaunliche historische Fakten. Die Festlegung des Eintrittsalters für das Altersruhegeld auf 65 Jahre erfolgte 1916. Wie kam es dazu? Die 1891 errichtete gesetzliche Alters- und Invalidenversicherung war für die wenigsten Menschen von tatsächlichem Nutzen. Das Eintrittsalter lag bei 70 Jahren, das um 1900 im Durchschnitt nur 17 % der Männer und 23 % Frauen überhaupt erreichten. 1913 bezogen von knapp 65 Millionen Deutschen nur etwa 102 000 eine staatliche Altersrente, zwischen der Renteneinführung 1891 und dem Beginn

des ersten Weltkrieges waren es insgesamt nur ca. 517 000 wohl gemerkt verteilt auf beinahe 23 Jahre.

Willkürliche Festlegungen

1916 senkte man das Renteneintrittsalter auf das „magische“ Maß von 65 Jahren, wohl vor allem aufgrund der zusätzlichen Belastung der deutschen Bevölkerung durch den Ersten Weltkrieg, aber auch wegen der bereits gesunkenen Zahl an potenziellen Bezugspersonen für eine staatliche Altersversorgung. Medizinische, demographische oder gesellschaftspolitische Gründe waren also kein Grund für das Renteneintrittsalter von 65 Jahren. Es war vielmehr eine politische und willkürliche Festlegung! Genauso gut hätte man 67 Jahre oder 63 Jahre nehmen können. Die Festlegung des Renteneintrittsalters auf 65 Jahre scheint zwar sinnvoll zu sein, aber dennoch willkürlich und nicht an eine Evaluierung der tatsächlichen

zeitgenössischen Verhältnisse geknüpft worden zu sein.

Anpassung tut Not!?

Letztlich ist also das 1916 festgelegte Eintrittsalter politisch und mit der damaligen geringen Lebenserwartung der Menschen motiviert. Die Grenze ist also keinesfalls sakrosankt. Vergleicht man die heutige durchschnittliche Lebenserwartung eines Deutschen mit jener des Kriegsjahres 1916 und zieht dabei die moderne medizinische Versorgung sowie drastisch verbesserte Arbeitsbedingungen in Betracht, erscheint die Festlegung des gesetzlichen Renteneintrittsalters auf 65 Jahre nicht mehr wirklich zeitgemäß. Eine Flexibilisierung der Rente und Anpassung des Eintrittsalters böte wohl, besonders in Zeiten wachsender finanzieller Belastung der Sozialversicherung und des Staatshaushalts, eine angemessenere Lösung, als ein starres Konservieren einer nahezu 100 Jahre alten Regelung.

Anwendung von Eligard® 22,5 mg und 45 mg in der täglichen Praxis bewährt

Die Androgendeprivationstherapie (ADT) mittels Luteinisierungshormon-Releasing-Hormon (LHRH)-Agonisten ist heute Standard in der Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms.

Als Depotformulierung des LHRH-Agonisten Leuprorelinacetat in einer bioabbaubaren Polymermatrix (Atrigel®) bewirkt Eligard® (Astellas Pharma) die lang anhaltende gleichmäßige Freisetzung des Wirkstoffs nach subkutaner Applikation. Die Ergebnisse verschiedener klinischer Studien verdeutlichen, dass bei Anwendung der 1- (7,5 mg), 3-

(22,5 mg) und 6- (45 mg) Monatsdepots Eligard® eine signifikante Reduzierung der Testosteron- und PSA-Spiegel erreicht wird [1–3]. Demgegenüber war die Dokumentation von Daten zur Anwendung der Eligard®-Formulierungen in einer breiten Patientenpopulation bislang auf eine nicht-interventionelle Prüfung mit Leuprorelinacetat als 6-Monatsdepot bei 1273 Patienten beschränkt [4]. In der aktuellen Studie sollten Wirksamkeit und Verträglichkeit von Eligard® 22,5 mg und Eligard® 45 mg auch in der täglichen Praxis geprüft werden. Die Ergebnisse wurden anlässlich des 4th European Multidis-

ciplinary Meeting on Urological Cancer (EMUC) vom 16. bis 18. November 2012 in Barcelona präsentiert.

Betreuung durch niedergelassene Urologen über 12 Monate

Insgesamt 662 niedergelassene Urologen dokumentierten Daten von 1906 Prostatakarzinom-Patienten, die sich einer Behandlung mit Eligard® 22,5 mg oder Eligard® 45 mg unterzogen. Als Hauptgrund für den Einsatz von Eligard® wurde die Indikation fortgeschrittenes Prostatakarzinom genannt (42,1 %). Weitere wesentliche Gründe für den Behandlungsbeginn mit 3- bzw. 6-Monatsdepot Eligard® waren das Verweigern oder die Nichteignung einer anderen Therapie (20,2 %), das Vorliegen von Metastasen (12,5 %), sowie der PSA-Anstieg nach Bestrahlungstherapie (8,1 %).

Die Analysen basieren auf gepoolten Daten von zwei prospektiven, nicht-interventionellen Studien, die zwischen Januar 2007 und Dezember 2009 in Deutschland durchgeführt worden waren. Von den Männern unterzogen sich 58,4 % der Monotherapie mit Eligard® und 34,3 % einer Kombinationstherapie (Eligard® plus Antiandrogen, Bisphosphonat oder Chemotherapie). In der gesamten Patientenpopulation wurden bei 58,5 % der Männer Begleiterkrankungen vorwiegend kardiovaskulärer Art dokumentiert. Bei etwa der Hälfte der Männer wurde während der Studie die Einnahme von Begleitmedikationen dokumentiert.

Reduktion des Serum-PSA-Spiegels

Nach 12-monatiger Behandlung mit Eligard® 22,5 mg und Eligard® 45 mg war der mediane PSA-Spiegel in der Gesamtpopulation von 12,2 ng/ml auf 0,5 ng/ml gesunken (Abb. 1). Bei Patienten ohne vorausgegangene ADT und bei mit Leuprorelinacetat (Trenantone®) und Goserelein- oder Buserelinacetat vorbehandelten Patienten war die Reduktion des PSA-Spiegels vergleichbar deutlich (Abb. 2). Das ist insofern bemerkenswert, als bei ADT-naiven Patienten ein doppelt so hoher Ausgangswert vorlag. In Subgruppenanalysen von Patienten, die entweder von

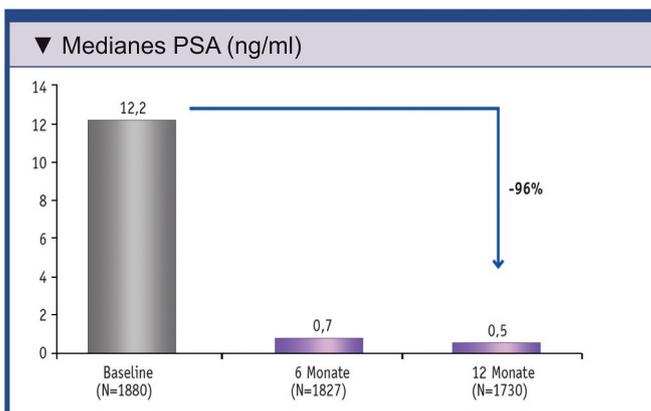


Abb. 1: Absinken des medianen PSA-Spiegels 6 und 12 Monate nach Behandlung mit 3- oder 6-Monatsdepot Eligard® in der gesamten Patientenpopulation.

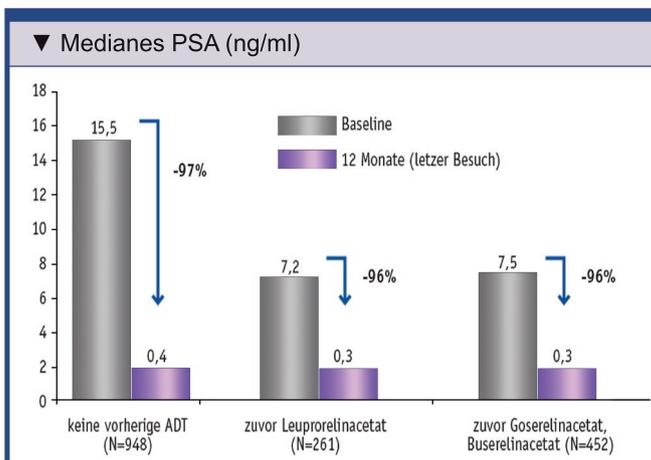


Abb. 2: Reduktion des medianen PSA-Spiegels nach 12-monatiger Behandlung mit Eligard® 22,5 mg oder Eligard® 45 mg bei ADT-naiven Patienten und bei mit LHRH-Agonisten vorbehandelten Patienten.

Leuprorelinacetat Takeda Pharmaceuticals (Trenantone®) oder Goserelinacetat Astra Zeneca (Zoladex®) vorbehandelt waren und nun Eligard® 22,5 mg bzw. Eligard® 45 mg als Monotherapie erhielten, sank der mediane PSA-Spiegel um jeweils 96 % von 7,2 ng/ml auf 0,3 ng/ml bzw. um von 7,5 ng/ml auf 0,3 ng/ml.

Deutlicher Abfall des Testosteronspiegels

In den nicht-interventionellen Studien war die Messung des Testosteronspiegels zu irgendeinem Zeitpunkt im Studienverlauf nicht vorgeschrieben. Sie erfolgte auf freiwilliger Basis bei weniger als jedem vierten Patienten. Aus den verfügbaren Daten wurde ermittelt, dass sich der mediane Testosteronspiegel in der gesamten Patientenpopulation nach 12-monatiger Behandlungsdauer um 90 % von 88,8 ng/dl auf 8,9 ng/dl erniedrigt hatte (Abb. 3). Beim Vergleich von ADT-naiven mit den mit LHRH-Agonisten vorbehandelten Patienten wurde durchweg eine Reduktion des Testosteronspiegels auf unter 20 ng/dl registriert (Abb. 4). Dieser Wert wird von zahlreichen Experten gegenüber der ursprünglichen Definition von 50 ng/dl als eher geeignetes Kastrationsniveau angesehen. Die Absenkung des Testosteronspiegels auf möglichst deutlich unter 20 ng/dl hat Priorität, denn zwischen dem Überleben und der bei einer ADT erreichten Testosteronspiegelabsenkung besteht bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom ein signifikanter Zusammenhang [5].

Gute Verträglichkeit von Eligard® bestätigt

In der täglichen Praxis bestätigte sich die gute Verträglichkeit der 3- und 6-Monatsdepotformulierungen Leuprorelinacetat wie sie in klinischen Studien bereits dokumentiert worden ist. Häufigste nicht-schwerwiegende unerwünschte Wirkungen waren Schmerzen an der Einstichstelle (2,3 %) und Hitzewallungen (1,6 %). Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen (Tod, kardiovaskuläre Ereignisse, Tumorprogression wie auch die Notwendigkeit einer radikalen Prostata-

ektomie) standen nur in einem Fall in einem möglichen kausalen Zusammenhang mit der Eligard®-Behandlung. Zu einem vorzeitigen Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Wirkungen kam es in nur vier Fällen (0,2 %).

Fazit

- Die Daten aus der klinischen Praxis mit den langen Dosierungsintervallen bestätigen die effektive Reduktion der Testosteron- und PSA-Spiegel wie sie in klinischen Studien bereits mit ADT-naiven wie auch mit LHRH-vorbehandelten Patienten ermittelt worden waren.
- In ihrer abschließenden Beurteilung hoben die Urologen die Bedeutung des langen Dosierungsintervalls, vornehmlich von Eligard® 45 mg, für den Einsatz der Präparate hervor.
- Mehrheitlich wurde die Handhabung der vorgefüllten Spritze in der Praxisroutine als (sehr) praktisch empfunden.
- Hervorzuheben ist darüber hinaus, dass die große Mehrheit der Ärzte (91 %) die

lokale Verträglichkeit als sehr gut oder gut bewertete. mk ◀

Quelle: Ohlmann C-H, Gross-Langenhoff M, Tunn UW. 2012. Wirksamkeit und Verträglichkeit von 3- und 6-Monatsdepotformulierungen Leuprorelinacetat bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom in der täglichen Praxis: gepoolte Daten aus 2 nicht-interventionellen Studien. 4th European Multidisciplinary Meeting on Urological Cancer (EMUC) vom 16. bis 18.11.2012 in Barcelona.

[1] Perez-Marreno R, Chu FM, Gleason D, et al. 2002. A six-month, open-label study assessing a new formulation of leuprolide 7.5 mg for suppression of testosterone in patients with prostate cancer. Clin Ther. 24:1902-1914.

[2] Chu FM, Jayson M, Dineen MK, et al. 2002. A clinical study of 22.5 mg La-2550: A new subcutaneous depot delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. J Urol 168:1199-1203.

[3] Crawford ED, Sartor O, Chu F, et al. 2006. A 12-month clinical study of LA-2585 (45.0 mg): a new 6-month subcutaneous delivery system for leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. J Urol 175:533-536.

[4] Tunn UW, 2011. A 6-month depot formulation of leuprolide acetate is safe and effective in daily clinical practice: a noninterventional prospective study in 1273 patients. BMC Urol 2011:11-15.

[5] Perachino M, Cavalli V, Bravi F, 2010. Testosterone levels in patients with metastatic prostate cancer treated with luteinizing hormone-releasing hormone therapy: prognostic significance? BJU Int 105:648-651.

Abb. 3: Mediane Testosteronspiegel in der gesamten Patientenpopulation 6 und 12 Monate nach Behandlung mit Eligard® 22,5 mg oder Eligard® 45 mg.

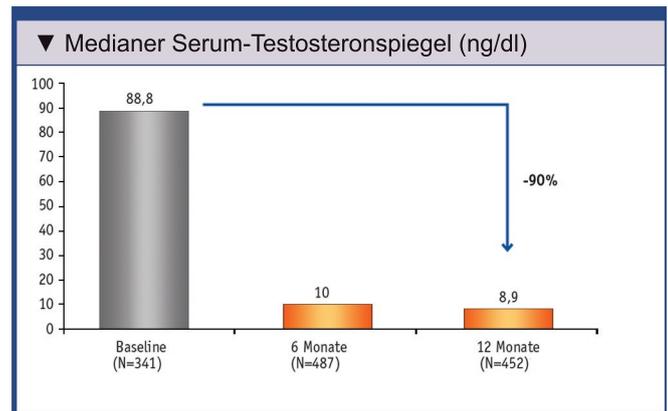
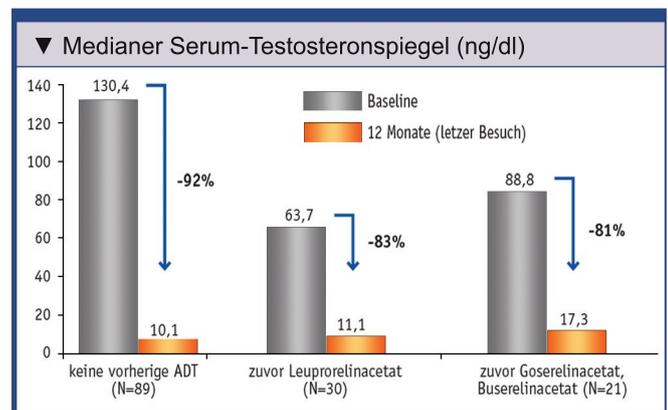


Abb. 4: Reduktion des medianen Testosteronspiegels nach einer 12-monatigen Behandlung mit Eligard® 22,5 mg und Eligard® 45 mg bei ADT-naiven Patienten und bei mit LHRH-Agonisten vorbehandelten Patienten.



Männergesundheit als Herausforderung für Prävention und Gesundheitsversorgung

Gesundheit ist im Alltag vieler Männer kein Thema. Traditionelle Männerrollen verhindern nach wie vor eine persönliche Auseinandersetzung mit dem Thema. Auch in der öffentlichen Wahrnehmung spielt Männergesundheit kaum eine Rolle. Studien attestieren Männern jedoch eine höhere Risikobereitschaft und ein vermeintlich geringeres Gesundheitsbewusstsein. Entspricht dies der Realität? Welche Herausforderungen stellt das Thema Männergesundheit an Prävention und Gesundheitsförderung? Welche Zugangswege und Umgestaltung von Versorgungskonzepten sind notwendig, um Männer zu erreichen?

Seit Februar 2012 geht das Männergesundheitsportal der Bundeszentrale für ge-



Männergesundheitsportal
der Bundeszentrale für
gesundheitliche Aufklärung

sundheitliche Aufklärung (BZgA) einen neuen Weg in der Ansprache von Männern zu Gesundheitsthemen.

www.maennergesundheitsportal.de bietet aktuelle fachlich geprüfte männerspezifische Gesundheitsinformationen, Tipps und Anregungen. Der Fokus liegt auf Informationen für Männer ab 35 Jahren.

Auch die ersten Männergesundheitsberichte zeigen, dass Männergesundheit eine Herausforderung für Prävention und Gesundheitsversorgung darstellt. Es fehlt an differenzierten Daten, Sensibilisierung in der Bevölkerung und erfolgreichen Zugangswegen und Konzepten für und von Männern.

1. Männergesundheitskongress

Vor diesem Hintergrund veranstalten die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung und das Bundesministerium für Gesundheit den 1. Männergesundheitskongress in Deutschland. Die Veranstaltung am **29. Januar 2013 in Berlin** richtet sich an Fachleute aus allen relevanten Bereichen der Männergesundheit und Gesundheitsförderung. Es sollen die Öffentlichkeit für das Thema Männergesundheit sensibilisiert und Zukunftsperspektiven der Männergesundheit diskutiert werden. ◀

Quelle: BZgA

Neuzulassung: Tadalafil-Konstanztherapie jetzt auch zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms

Bereits am 24.10.2012 hat die Europäische Kommission Cialis® (Tadalafil) in der Dosierung einmal täglich 5 mg zur Behandlung des benignen Prostatasyndroms (BPS) zugelassen. Damit wird die bisher auf erektile Dysfunktion beschränkte Indikation des PDE5-Hemmers erweitert. Er ist jetzt die einzige zugelassene Therapieoption in Europa, die sowohl bei erektiler Dysfunktion als auch bei BPS-Symptomatik wirksam ist.

Prostatabeschwerden und Erektionsstörungen treten häufig gemeinsam auf

Prostatabeschwerden beeinträchtigen die sexuelle Gesundheit des Mannes. Praxiserfahrung und Ergebnisse aus verschiedenen Studien zeigen, dass BPS und ED häufig gemeinsam auftreten, berichtete Prof. Dr. Hartmut Porst (Hamburg) auf einer Fachpressekonferenz in Frankfurt. Erektionsstörungen, LUTS und gutartige Pro-

statavergrößerung betreffen überwiegend ältere Männer und haben mit zunehmendem Alter der Patienten eine deutlich ansteigende Prävalenz. Unbehandelte LUTS gelten als ein Risikofaktor für die Entstehung von ED und vielfach haben Männer mit ED auch Prostatabeschwerden. Etwa 30 % der deutschen Männer zwischen 50 und 80 Jahren entwickeln eine moderate bis schwere BPS-Symptomatik. Eine konstante Einnahme von 5 mg Tadalafil täglich hat sich sowohl bei ED als auch bei BPS als gut verträglich erwiesen. „Die Neuzulassung für die Tadalafil-Konstanztherapie ist eine Bereicherung des Therapiespektrums für urologische Patienten: Mit einem Medikament können nun beide Krankheiten behandelt werden“, betonte Porst.

Mehr als sechs Millionen Männer in Deutschland leiden unter Erektionsstörungen. Je älter die Patienten sind, umso häufiger entstehen bei ihnen auch BPS-Beschwerden. Am häufigsten tritt Nykturie auf, die von betroffenen Männern

als äußerst belastend und einschränkend empfunden wird. Bisher wurden beide Beschwerden mit unterschiedlichen Medikamenten behandelt: ED mit PDE5-Hemmern und Prostatabeschwerden mit Alpha-Blockern.

Tadalafil-Konstanztherapie wirksam bei Erektionsstörungen und BPS

In Studien hat sich gezeigt, dass mit der Tadalafil-Konstanztherapie nicht nur Erektionsstörungen sondern auch die BPS-Symptome wirksam behandelt werden können. „Die Konstanztherapie eignet sich für Patienten mit Erektionsstörungen, die gleichzeitig unter einer gutartigen Prostatavergrößerung mit entsprechenden Miktionsstörungen leiden“ lautete das Fazit von Porst. mk ◀

Quelle: Pressekonferenz: „Zwei Indikationen – Eine Lösung: Neuzulassung der Tadalafil-Konstanztherapie bei ED+BPS“ am 28.11.2012 in Frankfurt (Main). Veranstalter: Lilly Deutschland GmbH.

Osteoprotektion beim Prostatakarzinom

Fortschritt durch wissenschaftliche Forschung auf medizinischem Gebiet ist insbesondere an Lebensverlängerung und nicht minder an der Verbesserung von Lebensqualität ablesbar. Dieser Maxime wurde auf dem Satellitensymposium der Amgen GmbH „State of the Art ‚Osteoprotektion‘ beim Prostatakarzinom – the past, the present and the future“ im Rahmen der 64. Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Urologie in Leipzig Rechnung getragen.

Zielsetzung des Knochenschutzes: Symptomprävention oder Überlebensverlängerung?

Prof. Dr. Franz Jakob (Würzburg) verdeutlichte, dass die Ausgewogenheit des Gleichgewichts zwischen Knochenaufbau und Knochenresorption durch das System RANK-Ligand zu Osteoprotegerin aufrechterhalten wird. Bei Überexpression des RANK-Liganden im Zusammenhang mit Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms gerät das System aus dem Gleichgewicht. Jakob versinnbildlichte Osteoklasten und Osteoblasten mit „Dirigenten“ des Systems sowie den RANK-Rezeptor als „Gaspedal“ und den RANK-Liganden als „Gasfuß“ der Osteoklasten. Wenn es bei Prostatakrebs-Patienten zur Überexpression der RANK-Liganden kommt, regt das die Osteoklasten an, durch vermehrte Resorption tiefe Lakunen in den Knochen auszuhöhlen, die durch Knochenneubildung der Osteoblasten nicht ausgefüllt werden können. In diesen Prozess greift der vollhumane monoklonale Antikörper Denosumab ein, indem er spezifisch an den RANK-

Ligand bindet und damit inaktiviert. Jakob fasste zusammen: „Denosumab nimmt den RANK-Ligand aus dem Spiel. Es kommt zur Hemmung der Knochenresorption und damit zur Erhöhung der Knochendichte“.

Ihr Patient mit Prostatakarzinom – Warum bleibt der Knochen im Fokus?

Beispiele für neu verfügbare Therapien des Prostatakarzinoms wurden von Prof. Dr. Christian Wülfing (Hamburg) im Hinblick auf deren Auswirkung auf den Knochen vorgestellt. So genannte SRE (skelettbezogene Komplikationen) spielen schon aufgrund der Häufigkeit von Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom und der Verursachung starker Schmerzen eine bedeutende Rolle. „SRE haben für Prostatakrebs-Patienten einen bedeutenden Stellenwert, denn sie korrelieren direkt mit dem Überleben“, erklärte Wülfing. Wichtige Therapieziele sind daher die Reduktion von SRE bzw. das Hinauszögern ihres Auftretens wie auch die Linderung der Symptome. Diesbezüglich erbrachte die randomisierte Studie, bei der Denosumab mit Zoledronsäure verglichen wurde, hinsichtlich der Prävention von SRE eine signifikante Überlegenheit von Denosumab (**Abb.**). Das zeigt sich insbesondere bei einer integrierten Analyse aller drei Zulassungsstudien von Denosumab: Die Verzögerung von SRE bei mehr als 50 verschiedenen Tumortypen betrug mit Denosumab gegenüber Zoledronsäure median 8,2 Monate. Zudem verzögerte sich mit Denosumab die Schmerzprogression gegenüber Zoledronsäure um 55 Tage [**1, 3**]. Weniger Patienten mussten somit

von geringer dosierten Analgetika auf starke Opioide umgestellt werden [**1, 2**]. Mit Blick auf weitere Therapieoptionen wie Cabozantinib, Alpharadin und Abirateron sollte der Knochen im Bereich der Urologie also weiterhin eine wichtige Rolle spielen, betonte Wülfing abschließend.

„Neulich in der Praxis“ – Therapieentscheidungen beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom

In seinen Ausführungen vermittelte PD Dr. Andreas Blana (Fürth) Erfahrungen aus der Praxis anhand von Therapieentscheidungen beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom. Dabei wurden Effektivität sowie Verträglichkeit von Zoledronsäure und Denosumab vergleichend gegenübergestellt. Der Einsatz beider Substanzen ist heute gängige Praxis.

Patienten präferieren Denosumab nicht zuletzt wegen der subkutanen Injektion der Substanz, die ihnen angenehmer ist als die intravenöse Gabe von Zoledronsäure. Denosumab wird nicht über die Nieren ausgeschieden, so dass der Einsatz ohne Dosisanpassung bei niereninsuffizienten Patienten möglich ist. Die überzeugende Wirksamkeit von Denosumab hatte der Vorredner bereits herausgestellt. Unerwünschte und auch schwerwiegend unerwünschte Ereignisse treten mit beiden Substanzen generell vergleichbar häufig auf. Kieferosteonekrosen waren unter Denosumab seltener (1 % bis 2 %), wobei der Unterschied zu Zoledronsäure aber nicht signifikant war. Eine integrierte Analyse ergab Hypokalzämien mit Denosumab in 9,6 % der Fälle und mit Zoledronsäure in 5 % der Fälle beobachtet. Blana erinnerte an die obligatorische therapiebegleitende Gabe von Kalzium- und Vitamin-D-Substitution bei Denosumab sowie die Bestimmung des Kalziumspiegels vor und fortlaufend während der Behandlung. Der Referent resümierte: „Knochenmetastasen stehen heute in der Behandlung stärker im Fokus. Das Spektrum der Therapien wurde hier stark erweitert, und das Nebenwirkungsprofil dieser Therapien ist moderat.“ *jfs* ◀

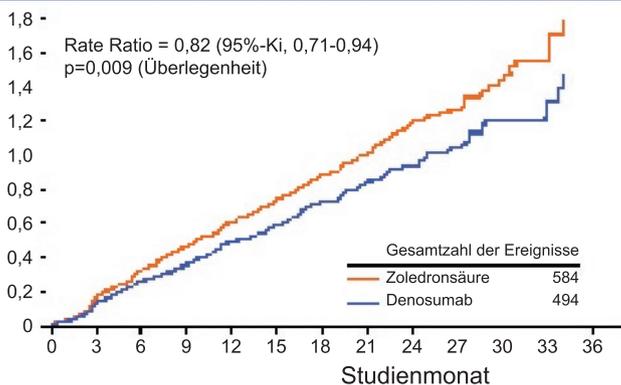
[1] Lipton A, et al. 2012. Eur J Cancer Sep 10. [Epub ahead of print].

[2] Cleeland CS, et al. 2010. Ann Oncol 21 (abstract 1248P).

[3] Fizazi K, et al. 2011. Lancet 377:813-822.

Quelle: Satellitensymposium „State of the Art ‚Osteoprotektion‘ beim Prostatakarzinom – the past, the present and the future“ im Rahmen des 64. DGU-Kongresses am 27.09.2012 in Leipzig. Veranstalter: Amgen GmbH.

▼ Wahrscheinlichkeit



Multiple Event-Analyse: Im Abstand von mindestens 21 Tagen aufgetretene SRE (Fizazi K, et al. 2011:377:813-822).

Typ-2-Diabetiker sprechen gut auf Behandlung mit Antimuskarinika an

In der Behandlung der überaktiven Blase (OAB) sind die Muskarin-Rezeptor-Antagonisten das Mittel der ersten Wahl. Um unerwünschte Nebenwirkungen an Herz und Gehirn zu vermeiden, gelten vor allem Substanzen mit einer selektiven Wirkung auf die M3-Subtyp wie zum Beispiel Darifenacin (Emselex®) bei älteren OAB-Patienten als wirksam und gut verträglich.

Die OAB ist im fortgeschrittenen Alter ein häufig diagnostiziertes Krankheitsbild. Die Prävalenz der „Reizblase“ steigt mit zunehmendem Alter. Gleiches gilt auch für Diabetes mellitus Typ 2. Da der Typ-2-Diabetes in seinen Anfangsstadien eine asymptomatische Erkrankung ist, muss von einer beträchtlichen Zahl an nicht diagnostizierten Diabetesfällen ausgegangen werden. Prävalenzdaten aus epidemiologischen Studien deuten darauf hin, dass in der Altersgruppe 55–64 Jahre die Häufigkeit zwischen 7 und 8 % liegt. Bei den Menschen zwischen 70 und 80 Jahren geht man heute von einer Prävalenz von 20 % aus. Das bedeutet, dass viele ältere Menschen an beiden Krankheitsbildern leiden. Etwa die Hälfte aller Diabetiker entwickelt eine Blasenentleerungsstörung.

Häufige Detrusorinstabilität bei Diabetikern

Erfahrungsgemäß bedarf nicht nur die Diagnostik, sondern auch die Behandlung der Reizblase bei Diabetikern einer besonderen Sorgfalt. Daten aus epidemiologischen Studien lassen vermuten, dass der Diabetes mellitus ein zusätzlicher Risikofaktor für die überaktive Blase und die Dranginkontinenz ist.

Das Vollbild einer diabetischen Zystopathie, auch als „neurogene Harnblasenentleerungsstörung“ bezeichnet, findet man heute in den urologischen Praxen nur noch selten. Die diabetische Zystopathie kann durch eine reduzierte Sensorik der Blase mit konsekutiv reduzierter Motorik entstehen. Die Anfangsstadien der klassischen diabetischen Zystopathie sind gekennzeichnet durch das zunehmende Harnblasenvolumen, die größeren morgendlichen Urinmengen und die längere Miktionsdauer. Sehr viel häufiger als die Zystopathie

ist die Detrusorinstabilität bei Diabetikern mit nachgewiesener Polyneuropathie.

Da bei älteren Menschen eine Komorbidität (Diabetes mellitus und Reizblase) vorliegen kann, muss man der Frage nachgehen, ob Typ-2-Diabetiker auf eine Behandlung mit Antimuskarinika anders ansprechen als Patienten ohne Diabetes. Prof. Dr. Tim Schneider (Mülheim/R.) hat die Daten einer nichtinterventionellen Studie (NIS) mit 532 Diabetikern (Kontrollen n=1315), die wegen einer OAB mit Darifenacin behandelt worden waren, in einer explorativen Post-hoc-Analyse ausgewertet, um herauszufinden, ob das Vorhandensein eines Diabetes mellitus mit einer geringeren Abnahme der OAB-Symptomatik verbunden war als bei den Nichtdiabetikern der Kontrollgruppe.

In der Subanalyse der NIS zeigte sich, dass bei Diabetikern die OAB-Symptomatik zwar statistisch signifikant geringer abnahm als bei der Kontrollgruppe, dieser beobachtete Effekt, der der Stoffwechselerkrankung zuzuschreiben war, jedoch gering war im Vergleich zum Gesamtansprechen auf die Behandlung mit dem Muskarin-Rezeptor-Antagonisten. Ob ein Diabetes vorlag oder nicht, hatte keinen Einfluss auf die gute Verträglichkeit von Darifenacin. ◀

Berichterstattung: Dr. Richard Roth

Quelle: Satellitensymposium „Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen – wie individuell muss die Therapie der ÜAB sein?“ im Rahmen des 24. DKG-Kongresses am 10.11.2012 in Würzburg. Veranstalter: Bayer HealthCare.

Vergleichbare Wirksamkeit von Darifenacin bei Diabetikern und Nichtdiabetikern

Frage: Warum haben Sie die Ergebnisse der nichtinterventionellen Studie noch einmal in einer Subgruppenanalyse ausgewertet?

Prof. Schneider: Die Häufigkeit beider Erkrankungen, der Diabetes mellitus vom Typ 2 und die überaktive Blase, nimmt mit zunehmendem Alter zu. Da es bisher nach unseren Recherchen noch keine Daten gab, die die Komorbidität von Diabetes und Reizblase und deren Behandlung näher untersucht haben, haben wir uns die Frage gestellt, ob die klassische Behandlung der Reizblase mit einem Antimuskarinikum den gleichen Effekt haben wird bei Diabetikern und bei OAB-Patienten, die nicht unter dieser Stoffwechselerkrankung leiden.

Die Daten der bereits im Jahr 2010 publizierten nichtinterventionellen Studie (Schneider T. et al. 2010. *J Int Clin Pract* 64:1287-1293) zeigen statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Reduktion der Nykturie-Episoden, der Miktionsfrequenz, der Inkontinenz-Episoden und der Drang-Episoden.

Für den betroffenen Zuckerkranken macht es aber unseres Erachtens keinen Unterschied, ob er zweimal pro Nacht oder 1,5-mal pro Nacht zur Toilette muss. Daher sind wir der Meinung, dass diese statistisch signifikanten

Unterschiede klinisch nicht relevant sind. Wir haben beobachtet, dass die Diabetiker gegen Ende der NIS eine etwas höhere Darifenacin-Dosis benötigten als die Patienten der Kontrollgruppe.

Zunächst hatten die Patienten vergleichbare Startdosen erhalten: Darifenacin 7,5 mg (97 %), 15 mg (3 %). Beim letzten Follow-up-Visit im Rahmen der klinischen Studie erhielten dann 11 % der Patienten der Kontrollgruppe und 19 % der Patienten der Diabetiker-Gruppe Darifenacin in einer Dosierung von 15 mg.

Frage: Worin sehen Sie die Vorteile einer Darifenacin-Behandlung bei Diabetikern mit kardiovaskulären oder zentralnervösen Begleiterkrankungen?

Prof. Schneider: Über die Behandlung mit Muskarin selektiven Substanzen wie Darifenacin gibt es meines Erachtens sehr gute Daten, die zeigen, dass keine kardiovaskulären Probleme zu erwarten sind. Gleiches gilt für kognitive Beeinträchtigungen, die bei der Behandlung mit anderen Wirkstoffen gelegentlich auftreten können. RR ◀



Prof. Dr. med. Tim Schneider (Mülheim/Ruhr)

Professor Arthur Barth (1858–1927) Erster Direktor der Chirurgischen Klinik des Städtischen Krankenhauses in Danzig

In der 1. Hälfte des 19. Jahrhunderts vollzog die operative Medizin der Wandel von der deduktiven, naturphilosophischen Methode zur naturwissenschaftlich orientierten Arbeitsweise, was auch im Krankenhausbau in Danzig Anklang fand. In den Jahren 1907 bis 1911 wurde dort ein neues, modernes, städtisches Krankenhaus mit 700 Betten gebaut. Der Hauptgründer des modernen Städtischen Krankenhauses war Prof. Arthur Barth, der erste Direktor der Chirurgischen Klinik. Die von ihm entworfene chirurgische Abteilung mit dazugehörigen Operationsgebäuden gehörte damals zu den größten und modernsten in Nord-Osten Deutschlands. Mit der Zeit sind die modernen Krankenhausfächer, neue Abteilungen und Institute hinzugekommen. Die Einrichtungen des Städtischen Krankenhauses waren sozusagen Grundstein für

die Entstehung der Medizinischen Akademie in Danzig, die als „Staatliche Akademie für praktische Medizin“ in 1935 gegründet wurde.



Prof. Dr. med. Arthur Barth (1858-1927), ein deutscher Chirurg und Hochschullehrer

Prof. Arthur Barth gehörte zu den Mitbegründern der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU). Er war auch Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (DGCH). Er besuchte regelmäßig sowohl

DGCH- als auch DGU-Kongresse und war mit Vorträgen und Diskussionsbeiträgen aktiver Kongressteilnehmer. Während des 3. DGU-Kongresses in Wien wurde Barth in dessen Vorstand gewählt

Prof. Barth war ein verdienter Chirurg. Es gelang ihm die harten Pichten des Klinikleiters mit einer umfangreichen wissenschaftlichen Tätigkeit zu vereinbaren. Arbeitsschwerpunkte der chirurgischen Abteilung bildeten die Steinchirurgie, Tuberkulosebehandlung der Harnorgane sowie Knochen- und Gelenkchirurgie.

Prof. Barth gehörte zu jenen universellen Chirurgen, die neben der Bauch- und Extremitäten-Chirurgie, noch die Urologie beherrschten. Sein wissenschaftliches Werk ist teils allgemeinchirurgisch geprägt, der urologische Schwerpunkt lag bei der Forschung der Lithogenese und bei der Heilung von Nierenwunden. ◀

Dr. med. T. Zajackowski, Mülheim (Ruhr), E-Mail: th.zajackowski@gmx.de. Vortrag: „Professor Arthur Barth (1858-1927) der erste Direktor der Chirurgischen Klinik des modernen Städtischen Krankenhauses in Danzig“ anlässlich des 64. DGU-Kongresses am 28.09.2012 in Leipzig.

andrologien.info

10. Jahrgang 2012
www.andrologien.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)
Malgorzata Klafke (mk)
Nadja Klafke (nk)
Martin Thomas (mt)

Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:

Dr. med. Ingo Drehmer
PD Dr. med. Andreas Eisenhardt
Dr. med. Tobias Jäger
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. Christian Döhn
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. Dettel Rohde
Prof. Dr. med. Tim Schneider
PD Dr. med. Markus Schenck
Prof. Dr. med. Herbert Sperling
Prof. Dr. med. Frank Sommer
Prof. Dr. med. U. Wetterauer
Dr. med. Jörn Witt
Prof. Dr. med. Aksam A. Yassin

Lektorat:

Maria Weber

Druckauflage: 4 500



Anzeigenpreise:

Es gelten die Mediadata vom 01.12.2012

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@andrologien.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

MUSE
DU aus Oktober