vormals andrologen.info

urologen.info

Ausgabe 1 • Februar 2013 • 11. Jahrgang

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Kombinationstherapie des metastasierten Nierenzell-karzinoms

Lymphopenie beim Klar-zell-Nierenzellkarzinom

Brachytherapie bei PCa-Patienten unter 60 Jahren

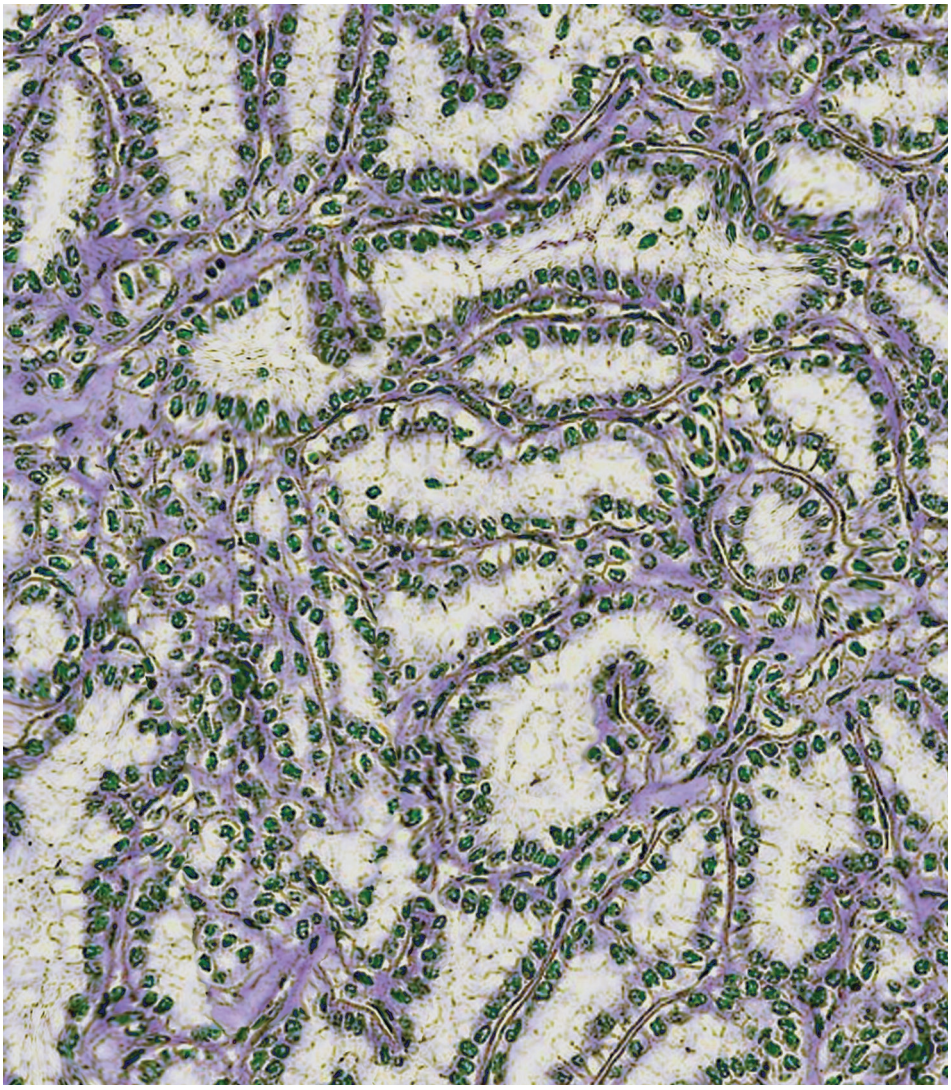
CRPC: Mit Cabozantinib zu präziserer Therapie?

Urologie/Andrologie

Können Männer mit Klinefelter-Syndrom Kinder zeugen?

Stellenwert der Pudendus-blockade in der Urologie

Tubuläre Nierenschäden und das Risiko für Herz-insuffizienz



www.andrologen.info • www.urologen-infoportal.de

Anzeige

Inhalt

ANDROLOGIE

4_Können Männer mit Klinefelter-Syndrom Kinder zeugen?

4_Klinefelter-Syndrom und das Längenverhältnis von Zeige- zu Ringfinger

5_Erektile Dysfunktion, Testosteronmangel und metabolisches Syndrom

6_Auswirkungen von Schlafmangel und Schlafenszeit auf Testosteronspiegel

6_Seminale Expression des Clusterin-Gens bei infertilen Männern

8_Krebskranke Männer, physische Leistungseinbußen und Testosteronmangel

8_Zusammenhang zwischen Sexualhormonspiegeln und Biomarkern für Entzündung und oxidativen Stress

URO-ONKOLOGIE

Nierenzellkarzinom

10_Kombinationstherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

15_Nierenzellkarzinom
Einzelnukleotidpolymorphismen und Rezidivrisiko

15_Klarzell-Nierenzellkarzinom
BAP1- und *PBRM1*-Mutationen und Überleben

16_Papilläres Nierenzellkarzinom
Phase-II-Studie mit dem dualen MET/VEGFR2-Inhibitor Foretinib

16_Klarzell-Nierenzellkarzinom
Blutsenkungsgeschwindigkeit und Anämie als unabhängige Prädiktoren für Überleben

18_Anzahl veränderter Biomarker des mTOR
Reaktionswegs als Prädiktor für Krankheitsergebnis beim Klarzell-Nierenzellkarzinom

18_Lymphopenie als Prädiktor für ungünstiges Krankheitsergebnis

20_Roboter-assistierte partielle Nephrektomie

22_Therapieerfahrungen mit Sorafenib

Prostatakrebs

23_Kastrationsresistenter Prostatakrebs
Docetaxel 2-wöchentlich versus 3-wöchentlich

23_Prostatakarzinom bei Patienten unter 60 Jahren
Langfristiges Ergebnis nach Brachytherapie

24_Kastrationsresistenter Prostatakrebs
Phase-II-Abbruchstudie mit Cabozantinib

24_Paradigmenwechsel zu präziserer Therapie?

25_Supportive Unterstützung für eine erfolgreiche Tumortherapie

UROLOGIE

26_Stellenwert der Pudendusblockade in der Urologie

30_Auswirkung des chronischen Beckenschmerzsyndroms auf das männliche Gehirn

30_Nykturie und niedrige Testosteronspiegel

31_Tubuläre Nierenschäden und das Risiko für Herzinsuffizienz

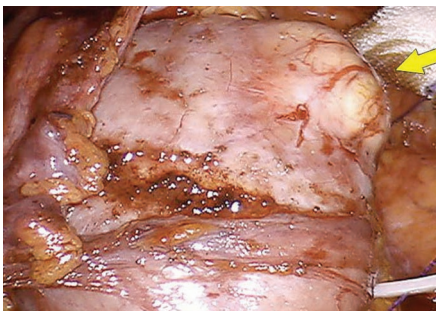
31_Langfristige Ergebnisse der Fulguration Hunnerscher Ulzerationen

Mit Recht an Ihrer Seite

32_Interview: Bessere Werbemöglichkeiten bei Patienten nutzen

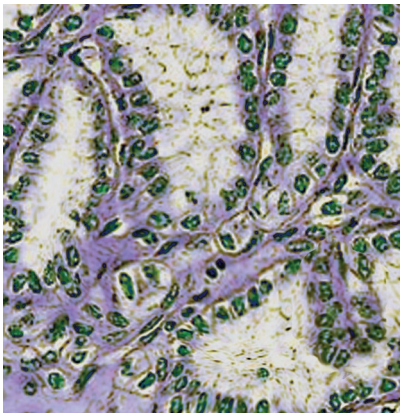
34_Mit dem „Kondometer“ zum passenden Kondom

35_Impressum



20_Roboter-assistierte Nephrektomie

32_Interview: Bessere Werbemöglichkeiten bei Patienten nutzen



Titelbild: Papilläres Nierenzellkarzinom

Können Männer mit Klinefelter-Syndrom Kinder zeugen?

Die reproduktive Funktion ist bei Männern mit Klinefelter-Syndrom stark beeinträchtigt. Erst seit der Entwicklung effektiver Methoden der assistierten Reproduktion (ART) besteht für betroffene Männer die realistische Chance für eine Vaterschaft. Um diese Chance zu erhöhen, wird zunehmend erwogen, Hodengewebe möglichst frühzeitig – vor einer Substitution mit Testosteron – durch Kryopreservation zu sichern. Eine solche Maßnahme erreicht in jedem Fall nur jene Minderheit, bei der das Klinefelter-Syndrom bereits vor der Pubertät diagnostiziert wird.

Die Degeneration der Tubuli seminiferi bei einem 47,XXY-Chromosomensatz beginnt bereits während der Fetalphase, setzt sich im Kindesalter fort und beschleunigt sich während der Pubertät dramatisch. Bei Untersuchungen von Hodenbiopsien in einer Studie mit 47,XXY-Jungen (n=14) wurden in keinem Fall meiotische Keimzellen gefunden. Bei Männern mit Klinefelter-Syndrom erfolgt die Eliminierung der Keimzellen entweder noch vor Einsetzen der Meiose als Spermatogonien B oder unmittelbar zu Beginn der Meiose noch vor Erreichen des Leptotän-Stadiums.

Zu Beginn der Pubertät wurden normale Spiegel an FSH, LH und Testosteron registriert. Mit Voranschreiten der Pubertät kommt es dann zum Ansteigen der FSH- und LH-Spiegel und der Testosteronspiegel verbleibt im Vergleich zu normalen Adoleszenten auf einem niedrigen Niveau, das sich allerdings vielfach noch im unteren Normbereich bewegt.

Bei Männern mit Klinefelter-Syndrom besteht die eindeutige Indikation zur Testosteronsubstitution. Vielfach wird ein Beginn der Therapie mit dem Eintreten der Pubertät d.h. dem Ansteigen von FSH und LH als sinnvoll erachtet **[1]**. Es wurde allerdings erwogen, dass durch exogenes Testosteron, die Produktion von Spermien supprimiert sein könnte. Bei Vorliegen eines Hypogonadismus ist die Behandlung mit Aromatase-Inhibitoren, Clomiphen oder humanem Choriogonadotropin geeignet, die Erfolgsaussichten bei der testikulären Spermienextraktion mittels Mikrodissektion zu verbessern **[2]**. *Red.* ◄

Effektive Fertilitätsbehandlungen wie insbesondere die testikuläre Spermienexreaktion mittels Mikrodissektion sind heute in der Lage, den meisten Männern mit Klinefelter-Syndrom zu einer Vaterschaft zu verhelfen

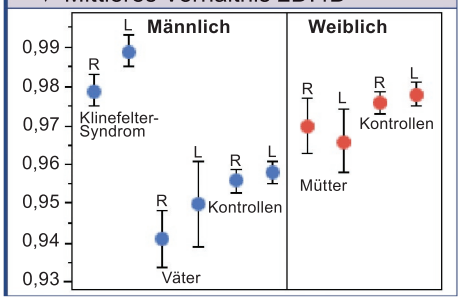
[1] Groth KA, Skakkebæk A, Høst, et al. 2013. Klinefelter syndrome – a clinical update. J Clin Endocrinol Metab 98:20-30.
[2] Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, et al. 2009. Successful fertility treatment for Klinefelter´s syndrome. J Urol 182:1108-1113.

Klinefelter-Syndrom und das Längenverhältnis von Zeige- zu Ringfinger (2D:4D)

Das Verhältnis der Länge von Zeigefinger (2nd digit: 2D) zur Länge des Ringfingers (4th digit: 4D) gilt beim Menschen als sexualdimorphes Merkmal, wobei 2D:4D beim Mann kleiner ist als 2D:4D bei der Frau. Ein hohes 2D:4D spiegelt einen niedrigen pränatalen Testosteronspiegel wie auch verminderte Sensitivität gegenüber Testosteron wider. Bei Feten, neugeborenen Knaben und Männern mit Klinefelter-Syndrom finden sich erniedrigte Testosteronspiegel. Inwieweit hierdurch Auswirkungen auf 2D:4D resultieren wurde untersucht.

In der Untersuchung wurden lateralisierte Effekte hinsichtlich der Verbindung des Längenverhältnisses 2D:4D mit Sexualhormonspiegeln ermittelt. Danach besteht rechtshändig der Trend zu einer stärker ausgeprägten Assoziation zwischen 2D:4D und hormonell beeinflussten Merkmalen als linkshändig.

▼ Mittleres Verhältnis 2D:4D



Fingerlängen und das Verhältnis 2D:4D wurden bei 51 Klinefelter-Patienten, 16 ihrer Väter, 15 ihrer Mütter sowie je 153 männlichen und weiblichen Kontrollprobanden analysiert.

Die erwachsenen Klinefelter-Patienten waren im Mittel größer als ihre Väter. Sie hatten zudem kürzere Finger als ihre Väter und männliche Kontrollprobanden. Ferner war bei Vorliegen des Klinefelter-Syndroms das Verhältnis 2D:4D signifikant höher als bei den Vätern und den männlichen Kontrollen. Gegenüber ihren Müttern und weiblichen Kontrollen war nur das Verhältnis 2D:4D der linken

Bei Klinefelter-Patienten wurden mittlere (2D:4D)-Werte ermittelt, die eher der Norm in der weiblichen Bevölkerung entsprechen.

Gemessen an ihrer Körpergröße haben Klinefelter-Patienten kürzere Finger als zu erwarten wäre. Zudem ist bei ihnen 2D:4D größer als bei ihren Vätern oder männlichen Vergleichspersonen. Diese Unterschiede lassen sich aller Wahrscheinlichkeit nach auf einen niedrigen Testosteronspiegel während der Fetalphase zurückzuführen. Hierdurch erreicht insbesondere das Wachstum des Ringfingers eine Länge, die dem bei weiblichen Feten entspricht.

Hand bei den Klinefelter-Patienten signifikant höher (**Abb.**).

Von den Klinefelter-Patienten waren 43 älter als 13 Jahre alt. Bei 34 dieser Teilnehmer war eine Testosteronsubstitution eingeleitet worden. Ihr mittleres Verhältnis 2D:4D der rechten Hand war signifikant niedriger als das der linken Hand. Bei den nicht mit Testosteron behandelten Patienten war das Rechts-links-Verhältnis von 2D:4D umgekehrt, erreichte aber keine Signifikanz.

Letzterer Effekt lässt sich wahrscheinlich darauf zurückführen, dass ein niedriges Verhältnis 2D:4D mit einer erhöhten Testosteron-Sensitivität in Verbindung steht. Das deckt sich mit der Beobachtung, dass die Responsitivität von Männern mit Klinefelter-Syndrom gegenüber einer Therapie mit Testosteron variiert. Es gibt zudem Indizien für eine positive Korrelation zwischen dem Verhältnis 2D:4D und der Zahl von CAG-Wiederholungen im Androgenrezeptor-Gen. *Red.* ◄

Manning JT, Kilduff LP, Trivers R 2013. Digit tatio (2D:4D) in Klinefelter´s syndrome. Andrology 1:94-99.

Erektile Dysfunktion, Testosteronmangel und metabolisches Syndrom bei adipösen Männern

Testosteronmangel und metabolisches Syndrom beeinflussen sich wechselseitig, und beides sind Risikofaktoren für erektile Dysfunktion (ED). Eine wesentliche Rolle spielt hierbei abdominale Adipositas. Deren Einfluss auf die Prävalenz von ED, Testosteronmangel und metabolisches Syndrom wurde ermittelt.

Das metabolische Syndrom ist bei Männern mittleren Alters sowohl Folge als auch Ursache eines niedrigen Testosteronspiegels und Hypogonadismus. Der Bauchumfang als Maßstab für viszerale Adipositas ist ein Indikator für die Höhe des Testosteronspiegels. Bei urologischen Patienten mit offensichtlich erhöhtem Bauchumfang besteht immer auch der Verdacht auf ED.

Insgesamt 167 Männer (mittleres Alter: 58,4 [42–78] Jahre) mit abdominaler Adipositas unterzogen sich einer kompletten andrologischen Untersuchung. Zur Ermittlung von ED diente der International Index of Erectile Function (IIEF)-Fragebogen. Darüber hinaus wurde eine internistische Evaluierung vorgenommen.

Bei nahezu zwei Drittel der Männer (122/167) wurde eine leichte bis schwere ED festgestellt (54 leicht, 45 moderat, 23 schwer). Bei ca. 40 % dieser Patienten lag der Testosteronspiegel unterhalb 10 nmol/l und bei weiteren ca. 28 % noch unterhalb 14 nmol/l. Niedrige Testosteronspiegel kamen in allen Altersschichten vor.

Ein metabolisches Syndrom (Bauchumfang >94 cm + 2 der folgenden Risikofaktoren: Blutdruck ≥130/85 mm/Hg, Triglyzeridspiegel ≥1,7 nmol/l, HDL-Cholesterin <1,0 nmol/l, Nüchternblutzucker ≥6,1 nmol/l) wurde bei 103/167 Männern (62 %) diagnostiziert. In Fällen mit einem Testosteronspiegel <10 nmol/l waren es ca. 70 % und bei einem Testosteronspiegel 10–14 nmol/l waren es 66 %. Bei den einzelnen Komponenten des metabolischen Syndroms wurde eine erhöhte Inzidenz an Hypertonie und von Diabetes erst ermittelt, wenn der Testosteronspiegel unterhalb 10 nmol/l lag. Zu niedrige Spiegel an HDL-Cholesterin und zu hohe Spiegel an Triglyzeriden traten ab einem Testosteronspiegel zwischen 10 und 14 nmol/l vermehrt auf. Ein weiterer Anstieg der Inzidenz bei Testosteronspiegeln <10nmol/l wurde nur für Triglyzeride ermittelt.

Das Ausmaß der abdominalen Adipositas und die ED-Inzidenz sowie die Schwere der ED korrelierten positiv. Männer mit einem Bauchumfang >110 cm hatten zu 80 % eine ED. *Red.* ◄

Bei Patienten im Alter von mehr als 40 Jahren mit abdominaler Adipositas und ED sollte auch an einen Testosteronmangel in Verbindung mit einem metabolischen Syndrom gedacht werden.

Das Auftreten metabolischer Störungen wie auch das von ED stieg insbesondere bei Männern mit einem Bauchumfang >110 cm sprunghaft an. Fettstoffwechselstörungen machten sich bereits bei einem Testosteronspiegel unterhalb 14 nmol/l vermehrt bemerkbar. Dyslipidämien in Verbindung mit Adipositas im Rahmen eines metabolischen Syndroms sind ein wesentliches Risikoprofil für kardiovaskuläre Krankheiten.

Fillo J, Breza J, Levcikova M, et al. 2012. Occurrence of erectile dysfunction, testosterone deficiency syndrome and metabolic syndrome in patients with abdominal obesity. Where is a sufficient level of testosterone. Int Urol Nephrol 44:1113-1120.

Anzeige

Auswirkungen von Schlafmangel und Schlafenszeit auf Testosteronspiegel

Bei deutlich verkürzter Schlafdauer nimmt die hypophysäre Sekretion auf der gonadotropen Achse ab. Allerdings sind die bestimmenden Faktoren hierbei weitgehend unklar. Diesbezüglich wurde die Hypothese geprüft, nach der das Ausmaß der verringerten Testosteronproduktion bei Schlafmangel sowohl vom Grad der Schlafrestriktion als auch davon abhängt, in welchem Zeitabschnitt der Nacht nicht geschlafen wird.

Durch Schlafmangel werden die endokrine Funktion und die Steuerung der Stoffwechselvorgänge negativ beeinflusst. Bei gesunden Probanden sank der Testosteronspiegel nach einwöchiger Beschränkung der Schlafdauer auf fünf Stunden pro Nacht deutlich.

In der aktuellen Studie wurden zum einen bei 15 gesunden, jungen Männern nach zwei Nächten mit vier Stunden Schlaf in der zweiten Nachthälfte und nach acht Stunden Schlaf über 15 Stunden in Abständen Hormone (LH, Testosteron, Prolaktin) bestimmt. Zum anderen erfolgten Hormonbestimmungen bei acht Männern nach einer durchwachten Nacht, nach einer Nacht mit 4,5 Stunden Schlaf in der ersten Nachthälfte und einer Nacht mit regulär sieben Stunden Schlaf.

Die Spiegel an LH, Testosteron und Prolaktin im Serum der Männer mit acht Stunden Schlaf und die bei vier Stunden Schlaf in der zweiten Nachthälfte unterschieden sich nicht. Sie zeigten jeweils die charakteristischen tageszeitlichen Schwankungen.

Nach durchwachter Nacht wie auch nach nur 4,5-stündigem Schlaf in der ersten Nachthälfte waren sowohl der Testosteronspiegel als auch der Prolaktinspiegel am Morgen deutlich niedriger als nach regulärem 7-stündigem Schlaf. Der LH-Spiegel war hingegen nur nach der Nacht ohne Schlaf erniedrigt. *Red.* ◄

Die verringerte Aktivität der gonadotropen Sekretion bei Schlafmangel wird durch den Schlaf in der zweiten Nachthälfte reguliert.

Aus diesem Ergebnis ließe sich ableiten, dass es offenbar gesünder ist, spät schlafen zu gehen, als früh aufzustehen. Allerdings kommt es anderen Befunden zufolge bei Schlafmangel in der ersten Nachthälfte zur Beeinträchtigung des Glukosestoffwechsel im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Adipositas.

Schmid SM, Hallschmid M, Jauch-Chara K, et al. 2012. Sleep timing may modulate the effect of sleep loss on testosterone. Clin Endocrinol 77: 749-754.

Seminale Expression des Clusterin-Gens bei infertilen Männern

Es wird weithin davon ausgegangen, dass Spermatozooen normalerweise transkriptorisch „stumm“ sind. Dennoch ist der Kern in Spermien dynamischer als ursprünglich angenommen wurde, denn in Spermien werden gespeicherte messenger-Ribonukleinsäuren (mRNA) aktiv translatiert. Diesbezüglich wurde der Zusammenhang der Clusterin-Genexpression und Samenparametern bei fertilen und infertilen Männern verglichen.

Clusterin ist ein heterodimeres Glykoprotein mit Disulfidbrücken, das unter anderem auch in der Samenflüssigkeit exprimiert wird. Aufgrund seiner zytoprotektiven und anti-apoptotischen Eigenschaften gilt es als potenzielles pathophysiologisches Protein mit multiplen Funktionen in Verbindung mit Apoptose, Entzündung, Proliferation und Differenzierung.

Das Studienkollektiv von 124 Männern wurde in vier Gruppen aufgeteilt: Fertile Männer mit Normozoospermie und infertile Männer mit entweder Asthenozoospermie, Asthenoteratozoospermie (AT) oder Oligoasthenoteratozoospermie (OAT). Die Männer wurden klinisch untersucht und Samenproben analysiert.

Die Expression Clusterin-DNA und Clusterin-Protein war in Samenproben von infertilen Männern signifikant höher als bei den fertilen Kontrollprobanden. Die maximale Höhe der Clusterinexpression wurde bei OAT registriert, gefolgt von AT und Asthenozoospermie. Sowohl die Expression von Clusterin-mRNA als auch die des Clusterin-Proteins stand im umgekehrten Zusammenhang mit der Spermienzahl, der Spermienmotilität, der linearen Spermiengeschwindigkeit, dem Spermien-Linearindex und der Akrosinaktivität. Anormale Spermienformen und DNA-Fragmentierungen kamen bei erhöhter Expression von Clusterin-mRNA vermehrt vor. *Red.* ◄

Die Expression des Clusterin-Gens in der Seminalflüssigkeit war bei infertilen Männern signifikant höher als bei fertilen Männern.

Negative Korrelationen der Clusterin-Expression wurden mit der Spermienzahl, der Spermienmotilität, der Akrosinaktivität ermittelt. Andererseits bestanden positive Korrelationen mit anormalen Spermienformen und der DNA-Fragmentierung. Es wird postuliert, dass die Clusterin-Expression als Surrogatmarker für seminalen oxidativen Stress fungieren könne.

Zalata A, El-Samanoudy A, Shaalan D, et al. 2012. Seminal clusterin gene expression associated with seminal variables in fertile and infertile men. J Urol 188:1260-1264.

Physische Leistungseinbußen durch Testosteronmangel bei krebskranken Männern

Männer mit Krebskrankheiten sind häufig hypogonadal. In diesem Zusammenhang kommt es zu drastischem Gewichtsverlust wie auch zu verstärkter Schwere verschiedener Symptome wie Schmerzen, Fatigue und Kurzatmigkeit. In der aktuellen Untersuchung sollte geprüft werden, inwieweit Testosteronmangel bei Männern mit nicht hormonell abhängigen Krebserkrankungen zur Verschlechterung der körperlichen Funktion beiträgt.

Männer mit chronischen Krankheiten wie insbesondere Herzinsuffizienz weisen vielfach Testosteronmangel auf und sind in ihrer Fähigkeit, Ausdauerleistungen zu erbringen, stark eingeschränkt. Bei solchen Patienten wurde durch Testosteronsubstitution eine deutliche Leistungssteigerung erreicht.

Krebspatienten (Kopf-und-Hals-, Lungen-, Magen- Pankreas-, kolorektaler und hämatologischer Krebs; kein Prostatakrebs) unterzogen sich dem 6-Minuten-Gehtest und der Messung der Schrittgeschwindigkeit über eine Entfernung von 5 Metern. Bei allen Männern wurde der Spiegel des freien Testosterons im Serum bestimmt. Konzentrationen zwischen 31,2 und 162,9 pmol/l galten als normal.

Daten von 101 Männern im mittleren Alter von 60 Jahren konnten ausgewertet werden. Bei 80 % der Teilnehmer lag der Spiegel an freiem Testosteron unterhalb des Normalbereichs (im Mittel 21,7±14,1 pmol/l). Bei den Männern der untersten Quartile des Spiegels an freiem Testosteron reichte die Konzentration von 0,1 bis 12,2 pmol/l.

Die von den Männern der untersten Quartile in 6 Minuten zurückgelegte Wegstrecke war um 96 m geringer als die bei den Männern der drei oberen Quartilen der Konzentration an freiem Testosteron. Entsprechend weniger betrug die Gehgeschwindigkeit bei ersteren. In multivariater Analyse mit Korrekturen für demographische, klinische und biologische Faktoren stand nur das Ergebnis des 6-Minuten-Gehtest im Zusammenhang mit Spiegeln des freien Testosterons in der untersten Quartile. *Red.* ◄

Bei männlichen Krebspatienten steht ein sehr niedriger Spiegel an freiem Testosteron im Zusammenhang mit verminderter Leistung beim 6-Minuten-Gehtest.

Durch Testosteronmangel verringert sich offenbar die Fähigkeit zu länger anhaltender körperlicher Aktivität, während kurzfristige Anstrengungen weniger beeinträchtigt sind.

Gagnon B, Murphy J, Jelowicki M, et al. 2012. The effect of severe androgen deficiency on physical function in male patients with cancer. J Pain Symptom Manage [published online October 2012].

Sexualhormonspiegel mit Biomarkern für Entzündung und oxidativen Stress assoziiert

Unterschwellige chronische Entzündungsprozesse gelten heute als Prädiktoren für zukünftige kardiovaskuläre Krankheiten und Mortalität. In einer aktuellen Studie wurde untersucht, inwieweit Biomarker für Entzündung und oxidativen Stress mit Sexualhormonspiegeln im Zusammenhang stehen.

Bisherige Querschnittsstudien erbrachten wenig stichhaltige Beweise für einen Zusammenhang zwischen Sexualhormonspiegeln und Entzündungsbiomarkern.

Für die aktuellen Untersuchung wurden 1 344 Männer der bevölkerungsbasierten Pommerschen Gesundheitsstudie im Alter zwischen 20 und 79 Jahren über median fünf Jahre nachverfolgt. Mittels multivariater Regressionsmodelle wurden Querschnitts- und longitudinale Assoziationen zwischen Sexualhormonkonzentrationen (Gesamttestosteron, SHBG, berechnetes freies Testosteron, DHEA-S) sowohl mit Entzündungsbiomarkern (Fibrinogen, hoch-sensitives C-reaktives Protein [hsCRP], Anzahl der weißen Blutzellen) als auch mit oxidativem Stress (gamma-Glutamyltransferase [γ-GT]) analysiert.

Querschnittsanalysen mit Korrekturen für Alter ergaben eine inverse Beziehung des Gesamttestosterons und des SHBG mit hsCRP. Nach Einführung multivariater Korrekturen blieb dieser Zusammenhang nicht bestehen. Auch ein in alterskorrigierter Analyse ermittelter Zusammenhang zwischen Gesamttestosteron, SHBG wie auch DHEA-S und γ-GT verflüchtigte sich in der multivariaten Analyse.

Longitudinale Analysen ergaben sowohl in alterskorrigierten als auch in multivariaten Modellen übereinstimmend inverse Beziehungen der Ausgangswerte von Gesamttestosteron, freiem Testosteron und DHEA-S mit Veränderungen des Fibrinogenspiegels. Bei DHEA-S bestand ferner eine Assoziation mit der Anzahl weißer Blutzellen. Die Ausgangswerte sämtlicher Sexualhormone waren nach multivariaten Korrekturen zudem mit Veränderungen der γ-GT-Konzentration assoziiert. *Red.* ◄

Es besteht ein prospektiver Zusammenhang zwischen Sexualhormonspiegeln und Fibrinogen als Biomarker für Entzündung wie auch γ-GT als Biomarker für oxidativen Stress.

Es bestätigte sich das Fehlen eines Zusammenhangs zwischen Sexualhormonspiegeln und hsCRP. Andererseits liefert die inverse Assoziation von Sexualhormonen mit dem prothrombotischen Marker Fibrinogen Ansätze zur Aufklärung der Verbindung von Sexualhormonen mit dem atherosklerotischen Prozess.

Haring R, Baumeister SE, Völzke H, et al. 2012. Prospective inverse association of sex hormone concentrations in men with biomarkers of inflammation and oxidative stress. J Androl 33:944-950.

Kombinationstherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

Jahr für Jahr erkranken mehr als 17 000 Menschen in Deutschland an einem Nierenzellkarzinom – Tendenz weiter steigend. In 60 % der Fälle sind Männer und in 40 % Frauen betroffen. Bei nahezu 90 % der Patienten tritt der Tumor sporadisch, also ohne familiäre Vorgeschichte auf. Eine bei Diagnosestellung vorliegende synchrone Metastasierung ist bei etwa 10–20 % der Fälle vorhanden (genau Daten sind für Deutschland allerdings nicht verfügbar). Primär nicht metastasierte Patienten tragen nach operativer Therapie und in Abhängigkeit vom T-Stadium ein bis zu 50 %iges Risiko einer späteren (metachronen) Metastasierung.

Insgesamt ist die Prognose des metastasierten Nierenzellkarzinoms gemessen am mittleren Überleben besser als beim metastasierten Prostatakarzinom, jedoch schlechter als beim metastasierten Harnblasenkarzinom. So überleben nur etwas 10 % der Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom länger als fünf Jahre.

Status quo

Derzeit stehen – außer den seit vielen Jahren bekannten Zytokinen Interferon-alpha und Interleukin-2 – insgesamt sieben andere „neue" Medikamente zur Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms zur Verfügung. Es handelt sich um die Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Axitinib, Pazopanib, Sorafenib und Sunitinib, die mammalian Target of Rapamycin (mTOR)-Inhibitoren Everolimus und Temsirolimus sowie den VEGF-Antikörper Bevacizumab, der in Kombination mit Interferon-alpha eingesetzt wird. In der Erstlinientherapie ist unter Verwendung der TKI Sunitinib, Pazopanib und Sorafenib ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS, Progression-free Survival) von 9-11 Monaten zur erwarten. In der Zweitlinientherapie liegen die Ergebnisse für das PFS unter den vier genannten TKI bzw. dem mTOR-Inhibitor Everolimus bei 4,7 bis 7,4 Monaten.

Derzeit wird die Entscheidung für eine bestimmte Therapie vor allem nach den Parametern Motzer-Score und Erstlinie (versus) Zweitlinie ausgerichtet. Ferner werden vor allem Patienten nach stattgehabter Nephrektomie und Vorliegen eine klarzelligen Nierenzellkarzinoms betrachtet.

In einer Umfrage der Deutschen Gesellschaft für Immun- und Targeted Therapie zu den relevanten Parametern bei der Therapieplanung von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom zeigten sich nur geringe Unterschiede zwischen Urologen und Onkologen sowie Praxis- bzw. Klinikterapeuten. Am wichtigsten wurden die Parameter Effektivität, akzeptable Toxizität und Zulassungsstatus erachtet. Hinsichtlich der Effektivität sind als Hauptkriterien das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben zu nennen. Insbesondere für das progressionsfreie Überleben liegen für alle „neuen" Medikamente (Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib, Bevacizumab, Temsirolimus und Everolimus) positive Daten vor. Beim Gesamtüberleben wurde ein statistisch signifikanter Vorteil nur für Temsirolimus (und das bei Patienten mit schlechter Prognose) gezeigt. Hinsichtlich der Toxizität unterscheiden sich diese Medikamente erheblich. Für den Parameter Zulassungsstatus ergeben sich wiederum neue „Entscheidungshilfen". So sind beispielsweise Bevacizumab und Temsirolimus alleinig für die Erstlinientherapie zugelassen.

Kombinationstherapien

Aufgrund der Verfügbarkeit mehrerer Medikamente werden zwangsläufig die Begriffe Sequenztherapie (nicht Bestandteil dieser Abhandlung) und Kombinationstherapie genannt. Insbesondere die Kombinationstherapie hat beim Nierenzellkarzinom eine langjährige Bedeutung. Fast 20 Jahre lang wurde die mögliche Überlegenheit immuntherapeutischer Kombinationsansätze (hier vor allem Interferon-alpha und Interleukin-2) mit oder ohne einem Chemotherapeutikum (hier vor allem 5-Flurouracil) diskutiert und geprüft (und wieder diskutiert). Neben der Verfügbarkeit der bereits angesprochenen „neuen" Medikamente hat eine randomisierte Phase-3-Studie (MRC RE04/EORTC GU 30012) zeigen können, dass eine Kombination aus Interferon-alpha und Interleukin-2 der alleinigen Therapie mit Interferon-alpha nicht überlegen ist. Diese Nichtüberlegenheit bezieht sich auf die beiden Endpunkte progressionsfreies Überleben (5,5 Monate versus 5,3 Monate) und Gesamtüberleben (18,8 Monate versus 18,6 Monate). Eine – wie auch immer aussehende Kombinationstherapie – müsste aber genau diese Ziele erreichen. Für den weniger wichtigen Parameter Overall Response Rate (ORR) zeigte sich dagegen ein statistisch signifikanter Vorteil für die

Kombinationstherapie gegenüber der Monotherapie mit Interferon-alpha (23% vs. 16%). In der genannten Studie an 1 006 Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom ist dann neben der Effektivität auch der Parameter Nebenwirkungsprofil von relevanter Bedeutung. So war die Behandlung mit der Kombination aus Interferon-alpha und Interleukin-2 jedoch mit einer höheren Toxizität verbunden. Die Grad 3/4 Nebenwirkungen Müdigkeit, Diarrhoe, Hypotension, Hautreaktion, Fieber, Leukopenie und febrile Leukopenie traten in der Kombinationsgruppe statistisch signifikant häufiger auf. Auch hier würde man sich für die Kombinationstherapie ein günstigeres Nebenwirkungsprofil wünschen – zumindestens im Falle einer reduzierten Dosis wie man es bei der Polychemotherapie kennt. Beim Nierenzellkarzinom ist in den meisten Kombinationsstudien unter Verwendung der „neuen" Medikamente jedoch keine reduzierte Dosierung der Einzelsubstanzen vorgesehen.

AVOREN-Studie

Die einzige für die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms zugelassene Kombination beinhaltet den vaskulärer endothelkialer Wachstumsfaktor (VEGF)-Antikörper Bevacizumab und Interferon-alpha. Grundlage der Zulassung war die AVOREN-Studie, in der 649 Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom entweder mit einer Kombination aus Bevacizumab (10 mg/kg Körpergewicht (KG) i.v. alle 2 Wochen) plus Interferon-alpha (3x9 Mio E s.c. pro Woche) oder mit einer Kombination aus Placebo plus Interferon-alpha (3x9 Mio E s.c. pro Woche) behandelt wurden. In der 2007 und 2010 publizierten Studie zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Kombination aus Bevacizumab und Interferon-alpha im Hinblick auf PFS und ORR sowie ein statistisch nicht signifikanter Vorteil im Hinblick auf das Gesamtüberleben. Hinsichtlich der Grad 3/4 Nebenwirkungen waren insbesondere Interferon-alpha-assoziierte Ereignisse zu nennen: Müdigkeit, Asthenie und Neutropenie. Eine Analyse von 125 Patienten, die eine

Randomisierte Studien zur Kombinationstherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms

Studie	Anzahl Patienten	PFS (Monate)	OS (Monate)	ORR (%)	Stable disease (%)	Therapiedauer
AVOREN-Studie (2-armig) Bevacizumab plus Interferon-alpha versus Plazebo plus Interferon-alpha	327 vs. 322	10,4 vs. 5,5	22,9 vs. 20,6	31 vs. 12	46 vs. 50	9,7 vs. 5,1 Monate für Bevacizumab bzw. Plazebo und 7,8 vs. 4,6 Monate für Interferon-alpha
TORAVA-Studie (3-armig) Bevacizumab plus Temsirolimus versus Sunitinib versus Bevacizumab plus Interferon-alpha	88 vs. 42 vs. 41	8,2 vs. 8,2 vs. 16,8	Nach 35 Wochen: 37% vs. 55% vs. 62%	27 vs. 29 vs. 43	52 vs. 48 vs. 33	20,5 vs. 41,6 vs. 28,9 Wochen
INTORACT-Studie (2-armig) Bevacizumab plus Temsirolimus versus Bevacizumab plus Interferon-alpha	400 vs. 391	9,1 vs. 9,3	25,8 vs. 25,5	k.A.	k.A.	k.A.
RECORD-2-Studie (2-armig) Bevacizumab plus Everolimus versus Bevacizumab plus Interferon-alpha	182 vs. 183	9,3 vs. 10	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

PFS: Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
OS: Overall Survival (Gesamtüberleben)
ORR: Objective Response Rate (Objektive Ansprechrate = komplette Remission (CR) plus partielle Remission (PR))
k.A. keine Angaben

reduzierte Dosis von Interferon-alpha erhalten hatte, zeigte eine vergleichbare Wirksamkeit (PFS 12,4 Monate vs. 10,2 Monate) bei reduzierten Nebenwirkungen.

BEVLiN-Studie

Diese Ergebnisse – vergleichbare oder bessere Effektivität bei reduzierter Nebenwirkungsrate – konnte in einer einarmigen Folgestudie reproduziert werden. Bevacizumab wurde dabei in üblicher Dosierung und Interferon-alpha in einer Dosierung von 3x3 Mio E pro Woche verabreicht. In der finalen Analyse wurde ein PFS von 15,3 Monaten und ein OS von 30,7 Monaten erzielt. Auch wenn es sich bei dieser Studie um eine einarmige Studie handelt, rechtfertigen die Ergebnisse eine sofortige oder spätere Dosisreduktion von Interferon-alpha. Bisher liegen die Ergebnisse nicht in einer Vollpublikation vor.

TORAVA-Studie

In einer in Frankreich durchgeführten dreiarmigen Phase-2-Studie wurden zwei etablierte Therapieansätze (Sunitinib und Bevacizumab plus Interferon-alpha) mit einem experimentellen Ansatz (Bevacizumab plus Temsirolimus) jeweils in üblicher Dosierung verglichen. Primärer Endpunkt war das PFS nach 48 Wochen. Hierbei zeigte sich ein klarer Vorteil von Bevacizumab plus Interferon (61 %) gegenüber Sunitinib (35,7 %) und dem experimentellen Ansatz (29,5 %). Dieser Endpunkt ist zum Vergleich mit anderen Studien ungeeignet. Für das mediane PFS bestätigte sich dieser Vorteil (**Tabelle**). Überlebensdaten sind für eine Nachbeobachtungszeit von 35 Monaten verfügbar. Auch hier ist die Kombination aus Bevacizumab und Interferon-alpha im Vorteil. Entscheidend für das schlechte Abschneiden des experimentellen Arms dürfte allerdings die von allen Ansätzen kürzeste Therapiedauer sowie die Abbruchrate von 42 % wegen Nebenwirkungen gegenüber 10 % unter Sunitinib und 33 % unter Bevacizumab plus Interferon-alpha sein. Die Ergebnisse der Arbeit wurden 2011 publiziert.

INTORACT-Studie

Im August 2012 hat die Firma Pfizer in einer Pressemitteilung mitgeteilt, dass die randomisierte Phase-3 INTORACT-Studie zum Vergleich von Bevacizumab plus Temsirolimus versus Bevacizumab plus Interferon-alpha den primären Endpunkt (Verlängerung des progressionsfreien Überlebens) nicht erreicht hätte. In dieser Studie wurde die etablierte Dosis für Bevacizumab (10 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen) und Interferon-alpha (3x9 Mio E s.c. pro Woche) verwendet. Für den Vergleichsarm wurde Temsirolimus (25 mg i.v. jede Woche) mit Bevacizumab (10 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen) kombiniert.

Die Ergebnisse der Studie wurden erstmals auf dem ESMO-Kongress 2012 vorgestellt. Es ergaben sich keine Unterschiede für die Parameter PFS und Gesamtüberleben (**Tabelle**). Hinsichtlich der Toxizität traten folgende Grad 3 oder 4 Ereignisse in der Kombinationsgruppe Bevacizumab plus Temsirolimus signifikant häufiger auf als in der Kombinationsgruppe Bevacizumab plus Interferon: Mukositis, Stomatitis, Hypophosphatämie, Hyperglykämie und Hypercholesterinämie ($p < 0{,}001$). Eine Neutropenie Grad 3 oder 4 trat demgegenüber in der Kombinationsgruppe Bevacizumab plus Interferon-alpha häufiger auf ($p < 0{,}001$). Die Ergebnisse der Studie sind noch nicht als Vollpublikation erhältlich.

RECORD-2-Studie

In dieser randomisierten Phase-2-Studie wurde die Kombination Bevacizumab plus Everolimus wiederum gegen Bevacizumab plus Interferon-alpha geprüft. Alle Medikamente wurden in der üblichen Dosierung verabreicht. Die Ergebnisse der Studie wurden ebenfalls erstmals auf dem ESMO-Kongress 2012 vorgestellt. Es ergaben sich mit 9,3 vs. 10 Monaten keine Unterschiede für den Parameter medianes PFS (**Tabelle**). Ein Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen war bei 23 % bzw. 26 % der Patienten notwendig. Die Ergebnisse der Studie sind noch nicht als Vollpublikation erhältlich.

Fazit

Derzeit ist nur die Kombination aus Bevacizumab plus Interferon-alpha für die Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms als sinnvoll zu betrachten. Die Kombination eines TKI mit einem anderen Partner hat sich bereits frühzeitig als zu toxisch herausgestellt. Die Kombination aus dem „besser" verträglichen Bevacizumab und einem „besser" verträglichen mTOR-Inhibitor war mit keiner Verlängerung des PFS und/oder Gesamtüberleben assoziiert. Erschwerend kommt hinzu, dass die Nebenwirkungsrate höher ausfiel und damit wahrscheinlich auch eine kürzere Therapiedauer assoziiert war. Derzeit hat die Kombinationstherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms – abgesehen von der etablierten Kombination Bevacizumab plus Interferon-alpha – einen nur geringen Stellenwert. ◀

Verfasser: Prof. Dr. med. Christian Doehn, Lübeck

Literatur beim Verfasser.

Prof. Dr. med. Christian Doehn
Urologikum Lübeck
doehn@urologikum-luebeck.de

Nierenzellkarzinom

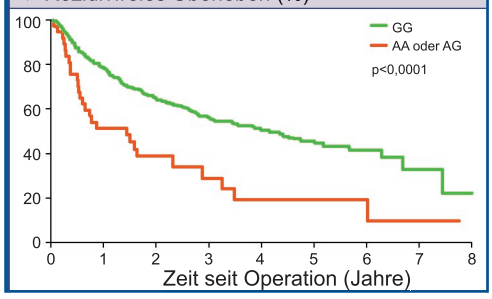
Einfluss von Einzelnukleotidpolymorphismen auf Rezidivrisiko

Lokalisierte Nierenzellkarzinome rezidivieren häufig nach der initialen Therapie. Gewöhnlich führt das zu einer nicht heilbaren Krankheit. Das Rezidivrisiko bei Patienten mit lokalisiertem Nierenzellkarzinom könnte durch genetische Polymorphismen in der Keimbahn beeinflusst werden.

Von Patienten mit lokalisiertem Nierenzellkarzinom wurde Keimbahn-DNA analysiert. Eine Auffindungskohorte entstammte der Datenbank des Dana-Faber/Harvard Cancer Center Boston (n=403) und eine Bestätigungskohorte aus den Unterlagen des Brigham and Women´s Hospital Boston (n=151). In ersterer Kohorte überwogen Männer, in der zweiten Frauen. Es wurden 70 Gene nach Einzelnukleotidpolymorphismen genotypisiert aus Reaktionswegen, die in der Pathogenese des Nierenzellkarzinoms eine Rolle spielen wie VHL/HIF/VEGF und PI3K/AKT/mTOR.

In der Auffindungskohorte hatten 184 Patienten ein Rezidiv oder starben (167 Rezidive/104 Ableben). Bei den Patienten der Bestätigungskohorte waren es entsprechend 44 (22/35).

▼ Rezidivfreies Überleben (%)



Bei Patienten mit lokalisiertem Nierenzellkarzinom und dem *MET*-Polymorphismus rs11762213 besteht wahrscheinlich ein erhöhtes Rezidivrisiko nach der Nephrektomie.

Insgesamt wurden 290 Einzelnukleotidpolymorphismen genotypisiert. Insbesondere der Polymorphismus rs11762213, der im *MET*-Gen einen stummen Aminosäurenaustausch (144G→A im Exon 2) bewirkt, stand im Zusammenhang mit rezidivfreiem Überleben. Patienten mit einer oder beider Allelen hatten in der multivariaten Analyse ein signifikant erhöhtes Rezidiv- oder Mortalitätsrisiko (**Abb.**). Ein vergleichbares Ergebnis wurde bei den Patienten der Bestätigungskohorte ermittelt. *Red.* ◄

Schutz FAB, Pomerantz MM, Gray KP, et al. 2013. Single nucleotide polymorphism and risk of recurrence of renal-cell carcinoma: a cohort study. Lancet Oncol 14:81-87.

Klarzell-Nierenzellkarzinom

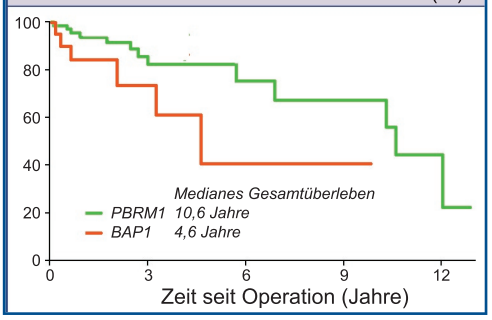
BAP1- und *PBRM1*-Mutationen und Überleben

Klarzell-Nierenzellkarzinome weisen differente klinische Verhaltensmuster auf, die auf unterschiedliche Mutationen zurückzuführen sein könnten. Er wurde ermittelt, dass in ca. 15 % aller Klarzell-Nierenkarzinome mutierte *BAP1* vorliegen, und dass sich *BAP1*- und *PBRM1*-Mutationen weitgehend gegenseitig ausschließen. In einer retrospektiven Analyse wurde das Gesamtüberleben von Patienten mit *BAP1*- und *PBRM1*-Mutanten im Tumor verglichen.

Die Daten von 145 Patienten mit primärem Klarzell-Nierenzellkarzinom und definiertem *PBRM1*- und *BAP1*-Mutationsstatus aus dem University of Texas Southwestern Medical Center (UTSW) wurden ausgewertet. Zur Validierung der Ergebnisse wurde eine zweite, unabhängige Kohorte (n=327) aus dem The Cancer Genome Atlas (TCGA) herangezogen. In beiden Kohorten hatten mehr als 80 % der Patienten bei der Diagnosestellung eine lokalisierte oder lokoregionale Krankheit.

In der UTSW-Kohorte hatten 13 Patienten zum Zeitpunkt der Operation Fernmetastasen. Von 63 Patienten, die sich einer Lymphknotendissektion unterzogen, waren sieben nodal-positiv. Das mediane Gesamtüberleben in der UTSW-Kohorte war bei Patienten mit *BAP1*-Mutanten im Tumor signifikant kürzrt als bei Patienten mit *PBRM1*-Mutanten (4,6 versus 10,6 Jahre, **Abb.**). In der TCGA-Kohorte waren es 5,4 bzw. 4,6 Jahre. Letztere Kohorte enthielt mehr Patienten mit metastasierter Krankheit und einem höheren Tumorgrad. Zudem lag die Diagnosestellung vermehrt in einer Zeit, in der molekulare targeted Therapien noch nicht verfügbar waren. Dennoch war das Hazard Ratio in beiden Kohorten etwa gleich groß (HR, 2,7 bzw. 2,8).

▼ Gesamtüberleben in der UTSW-Kohorte (%)



Durch *BAP1*- und *PBRM1*-Mutationen definierte Subtypen des Klarzell-Nierenzellkarzinoms unterschieden sich hinsichtlich des Gesamtüberlebens: *BAP1*-Mutationen bergen ein hohes Risiko, während *PBRM1*-Mutationen als eher günstig erweisen.

In den seltenen Fällen mit Mutationen sowohl im *BAP1*- als auch im *PBRM1*-Gen (3 in der UTSW- und 4 in der TCGA-Kohorte) war das Gesamtüberleben am kürzesten (2,1 bzw. 0,2 Jahre). *Red.* ◄

Kapur P, Llopis SP, Christie A, et al. 2013. Effects on survival of *BAP1* and *PBRM1* mutations in sporadic clear-cell renal-cell carcinoma: a retrospective analysis with independent validation. Lancet Oncol 14:159-167.

Papilläres Nierenzellkarzinom

Phase-II-Studie mit dem dualen MET/VEGFR2-Inhibitor Foretinib

Nach Klarzell-Nierzellkarzinomen sind papilläre Nierenzellkarzinome am häufigsten. Sowohl familiäre als auch sporadische papilläre Nierenzellkarzinome (pNZK) sind beschrieben worden. In einer klinischen Phase-I-Studie hatte der Multikinase-Inhibitor Foretinib (Angriffsziele unter anderem: MET und VEGFR, vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) bereits antitumoröse Aktivität unter Beweis gestellt. Aktivierende Mutationen oder Amplifikationen des *MET*-Gens kommen nachgewiesenermaßen bei Patienten mit pNZK vor. Auf der Basis der bisherigen Befunde wurde eine Phase-II-Studie mit Foretinib bei pNZK-Patienten unternommen.

Geeignete Patienten hatten ein histologisch bestätigtes lokal fortgeschrittenes, bilateral multifokales oder metastasiertes sporadisches bzw. hereditäres pNZK. Bei elf Patienten wurde im Ganzblut eine Keimbahn-*MET*-Mutation (4 *MET* H1094R) identifiziert. Somatische Mutationen (5), Zugewinne im Chromosom 7 (18) und Amplifikationen von *MET* im Tumor (2) jeweils ohne Keimbahn-Mutationen wurden in insgesamt 25 Fällen nachgewiesen. Je 37 Teilnehmer erhielten entweder einmal täglich 240 mg Foretinib vierzehntägig an den Tagen 1 bis 5 (intermittierender Arm) oder 80 mg täglich (täglich dosierter Arm).

Die objektive Ansprechrate (primärer Endpunkt) betrug 13,5 %. Insgesamt wurde bei zehn Respondern ein partielles Ansprechen festgestellt. Eine Keimbahn-MET-Mutation war prädiktiv für Ansprechen. Als mediane Dauer bei Ansprechen wurden 18,5 Monate und bei stabiler Krankheit 9,7 Monate registriert. In beiden Therapiearmen waren Inzidenzen und Dauer des Ansprechens vergleichbar hoch bzw. lang.

Die mediane Dauer des progressionsfreien Überlebens der 74 Patienten betrug 12,9 Monate und war im intermittierenden Arm geringfügig höher als im Arm mit täglicher Dosis.

Häufigste Nebenwirkung aller Grade im Zusammenhang mit Foretinib waren Fatigue, Hypertonie, gastrointestinale Toxizität und Lungenembolie. *Red.* ◄

> Foretinib entwickelte bei Patienten mit fortgeschrittenem papillärem Nierenzellkarzinom antitumoröse Aktivität mit einem beherrschbaren Toxizitätsprofil. Die Ansprechrate von Patienten mit Keimbahn-*MET*-Mutationen war hoch.

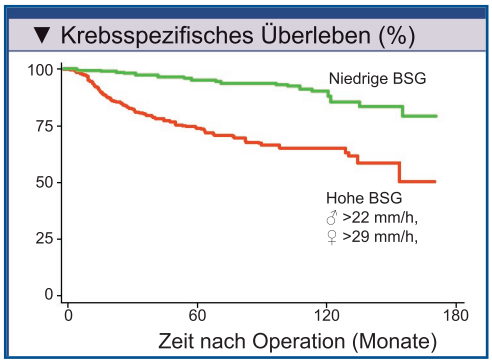
Choueiri TK, Vaishampayan U, Rosenberg JE, et al. 2013. Phase II and biomarker study of the dual MET/VEGFR2 inhibitor foretinib in patients with papillary renal cell carcinoma. J Clin Oncol 31:181-186.

Klarzell-Nierenzellkarzinom

Blutsenkungsgeschwindigkeit und Anämie als unabhängige Prädiktoren für Überleben

Obwohl bereits 1997 eine internationale Konsensuskonferenz zur Prognose von Nierenzellkrebs vorgeschlagen hat, die Blutsenkungsgeschwindigkeit, alkalische Phosphatase und Anämie als prognostische Biomarker heranzuziehen, wurden Studien hierzu nur mit kleinen Teilnehmerzahlen durchgeführt.

Daten von 1 307 Patienten mit Klarzell-Nierenzellkarzinom, die sich zwischen 1994 und 2008 einer Nephrektomie unterzogen hatten, wurden hinsichtlich der Zusammenhänge zwischen Überleben und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), alkalischer Phosphatase (AP), Hämoglobin (Hb) und Hämatokrit (Hkt) analysiert. Das Follow-up betrug median 43 Monate.



Patienten mit einer präoperativ hohen BSG hatten gegenüber Patienten mit niedriger BSG das 2,1-fach größere Risiko, an Nierenkrebs zu sterben. Die 5-Jahres-Überlebensraten betrugen 73,9 % bzw. 95,7 % (**Abb.**). Höhere 5-Jahres-Überlebensraten wurden auch für hohe AP-Spiegel und Anämie (bestimmt anhand des Hb-Spiegels und des Hkt) registriert.

In der multivariaten Analyse mit Korrekturen für Alter, Geschlecht sowie die klinisch-pathologischen Faktoren Body Mass Index (BMI), Rauchen (jemals oder nie), Tumorstadium, partielle oder radikale Nephrektomie, Fuhrman-Grad (G1-2 oder G3-4), Anwesenheit von Symptomen und Tumorgröße (<5 oder ≥5) hatten Patienten mit hoher BSG im Vergleich zu Patienten mit niedriger BSG das höhere krebsspezifische Mortalitätsrisiko. Für präoperativ anämische Patienten errechnete sich ein erhöhtes Risiko für Gesamtsterblichkeit. Diese Zusammenhänge waren bei einem BMI <25 kg/m^2 insbesondere deutlich ausgeprägt. *Red.* ◄

> Eine präoperativ hohe Blutsenkungsgeschwindigkeit bei Patienten mit Klarzell-Nierenzellkarzinom war ein signifikanter Prädiktor für krebsspezifisches Überleben. Anämie erhöht das Mortalitätsrisiko aufgrund anderer Krankheiten.

Choi Y, Park B, Jeong BC, et al. 2013. Erythrocyte sedimentation rate and anaemia are inhdependent predictors of survival in patients with clear cell renal cell carcinoma. Br J Cancer Jan 8. [Epub ahead of print].

Anzahl veränderter Biomarker des mTOR Reaktionswegs als Prädiktor für Krankheitsergebnis beim Klarzell-Nierenzellkarzinom

Der mammalian Target of Rapamycin (mTOR)-Reaktionsweg spielt bei Zellwachstum, Proliferation und Überleben die Schlüsselrolle. Dementsprechend ist er in die Tumorigenese des Nierenzellkarzinoms eingebunden. In der aktuellen Untersuchung wurde die Verbindung veränderter Komponenten des mTOR-Reaktionsweges mit dem onkologischen Krankheitsergebnis analysiert.

Die Anzahl anormal exprimierter Biomarker stand bei Patienten mit nicht metastasiertem Klarzell-Nierenzellkarzinom im Zusammenhang mit einer aggressiven Tumorbiologie und einem nachteiligen Krankheitsergebnis.

Von Paraffin-eingebetteten NZK-Blöcken wurden Gewebe-Mikroarrays hergestellt und anhand derer immunhistochemische Analysen durchgeführt. Analysiert wurden Phosphoryliertes S6, phosphoryliertes-4E Bindungsprotein-1, phosphoryliertes-mTOR, mTOR, Phosphatase und Tensin Homolog (PTEN), Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase (PI3K), phosphoryliertes AKT, Regulationsprotein von mTOR (Raptor) und Hypoxie-induzierbarer Faktor-1α (1HIF-1α). Je nach Anzahl veränderter Marker (prognostischer Marker Score) wurden die Patienten in drei Risikogruppen eingeteilt (niedrig ≤3, intermediär 4–5, hoch >5).

In der Studie wurden 419 Patienten mit nicht metastasiertem Klarzell-Nierenzellkarzinom median 26 Monate (6–150) nachbeobachtet. Verändert exprimierte Tumormarker wurden bei 401 Patienten entdeckt, wobei in keinem Fall alle neun Marker betroffen waren. Die Risikostratifizierung anhand des prognostischen Marker Score stand signifikant im Zusammenhang mit dem Tumorstadium, dem Tumorgrad, dem Lymphknotenstatus, Tumornekrose und venösem Tumorthrombus.

Zwischen den Risikogruppen und Krankheitsrezidiven wie auch krebsspezifischem Überleben bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang. In der multivariaten Analyse hatten Patienten mit hohem und intermediärem Marker Score gegenüber jenen mit niedrigem Marker Score das signifikant erhöhte Risiko, an der Krankheit zu sterben. *Red.* ◄

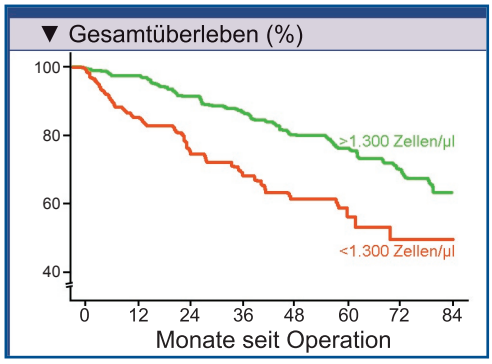
Darwish OM, Kapur P, Youssef RF, et al. 2013. Cumulative number of altered biomarkers in mammalian target of rapamycin pathway is an independent predictor of outcome in patients with clear cell renal cell carcinoma. Urology [Epub ahead of print].

Lymphopenie als Prädiktor für ungünstiges Krankheitsergebnis beim Klarzell-Nierenzellkarzinom

Veränderte Immunität gilt als pathogenetischer Faktor des Nierenzellkarzinoms (NZK). Bei erniedrigter Lymphozytenzahl kann auf schlechte Immunität geschlossen werden, die mit aggressiven Merkmalen und reduzierten Überlebenschancen von Patienten mit Klarzell-NZK (kzNZK) im Zusammenhang stehen könnte.

Bei Patienten mit Klarzell-Nierenkarzinom stand Lymphopenie im Zusammenhang mit einem verkürzten Gesamtüberleben. Diese Assoziation war unabhängig vom Tumorgrad, den pT- und TNM-Stadien, Alter, Tabakkonsum sowie dem Komorbiditätsindex.

Zur retrospektiven Bestimmung der absoluten Lymphozytenzahl wurde das präoperative Blutbild von 430 kzNZK-Patienten (mittleres Alter: 60 Jahre) analysiert. Die absolute Lymphozytenzahl als stetige Variable und bei einem Wert von weniger als 1 300 Zellen/µl (unterster Referenzwert in der Kohorte) wurde mit dem Tumorgrad, dem pathologischen Stadium (pT) und dem TNM-Stadium korreliert. Das Gesamtüberleben gesondert nach niedriger und hoher absoluter Lymphozytenzahl wurde anhand von Kaplan-Meier-Kurven bestimmt.



Eine absolute Lymphozytenzahl von weniger als 1 300 Zellen/µl stand in signifikantem Zusammenhang mit einem höheren Tumorgrad sowie einem hohen pT- und TNM-Stadium. Die Korrelation mit dem Lymphknotenstatus war nicht signifikant.

Das mediane Gesamtüberleben der gesamten Kohorte betrug 33,5 Monate. Eine niedrige absolute Lymphozytenzahl von weniger als 1 300 Zellen/µl stand signifikant im Zusammenhang mit einem verkürzten Gesamtüberleben (**Abb.**). Dieses kulminierte drei Jahre nach der Diagnosestellung. Die absolute Lymphozytenzahl erwies sich in der multivariaten Analyse von pT, den N- und M-Stadien, dem Tumorgrad, dem Alter ±60 Jahre und dem Charlson-Komorbiditätsindex als unabhängiger prognostischer Faktor.

Red. ◄

Sahora S, Uzzo RG, Plimack ER, et al. 2013. Lymphopenia is an independent predictor of inferior outcome in clear cell renal carcinoma. J Urol 166:454-461.

Anzeige

Roboter-assistierte partielle Nephrektomie

Die radikale Nephrektomie stellte bis zum Jahrtausendwechsel das Standardverfahren in der Behandlung des Nierenzellkarzinoms dar. Nierenerhaltende Vorgehensweisen wurden zu dieser Zeit nur in Ausnahmefällen durchgeführt. Durch den zunehmenden Einsatz von Ultraschall und anderer bildgebender Verfahren werden die Nierentumore in der heutigen Zeit in sehr vielen Fällen als Zufallsbefund und damit früher als kleinere Befunde entdeckt. In vielen Fällen ist der Großteil der Nieren nicht von der Erkrankung betroffen. Hierdurch wird im Rahmen einer Tumornephrektomie neben dem eigentlichen Tumor viel gesundes Nierenparenchym geopfert.

Trend zum Organerhalt

Menschen mit einseitigem Nierenverlust weisen im Langzeitverlauf eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Eintreten einer Niereninsuffizienz auf. Aus diesem Grund und den zunehmenden operationstechnischen Möglichkeiten werden in den letzten Jahren zunehmend nierenerhaltende Eingriffe durchgeführt. Dieses hat auch Einzug in die aktuellen Leitlinien gefunden. Ein Nierenerhalt wird bei Tumoren bis 4 cm (Tumorstadium T1a) angestrebt und ist bei Tumoren bis 7 cm (Tumorstadium T1b) oder größeren Tumoren optional. In erfahrenen Zentren können mittlerweile bis zu 80 % der Patienten nierenerhaltend operiert werden.

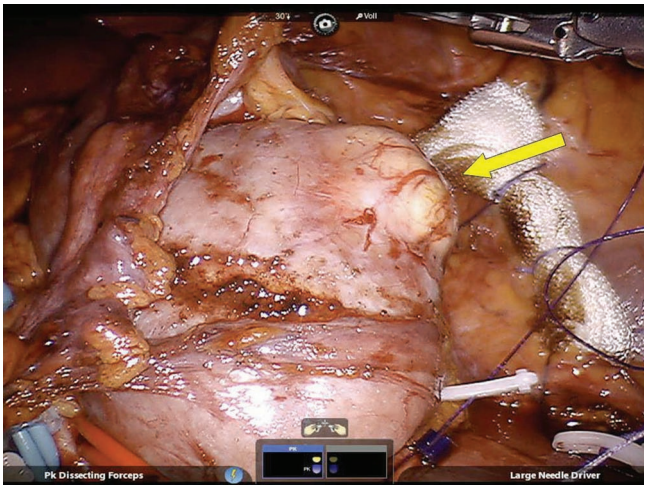


Abb. 1: Nierentumor links im mittleren Drittel (Pfeil).

Herausforderung Ischämiezeit

Um eine gute Funktion des zu erhaltenden Nierengewebes zu ermöglichen, ist die Einhaltung einer möglichst kurzen Ausklemmzeit der Nierenarterie während der Tumorresektion von wesentlicher Bedeutung. Eine Warmischämie von unter 20 Minuten wird üblicherweise angestrebt, 30 Minuten sollten nicht überschritten werden. Insbesondere bei vorbestehender eingeschränkter Nierenfunktion bei älteren Patienten oder bei Patienten mit bestehenden Komorbiditäten sollte die Ischämiezeit so kurz wie möglich sein.

Einfluss verschiedener operativer Vorgehensweisen

Leitlinienkonform sollte die Tumornephrektomie heutzutage als laparoskopischer minimalinvasiver Eingriff durchgeführt werden. Aufgrund der komplexen operativen Vorgehensweise bei der partiellen Nephrektomie ist derzeit im Gegensatz hierzu noch die offene chirurgische Herangehensweise mittels Schnittoperation Standard. Nach transperitonealer oder retroperitonealer Freilegung der Niere und der Gefäße sowie des Tumors erfolgt die Tumorexzision, gegebenenfalls eine Versorgung des Hohlsystems und die anschließende Parenchymnaht. Ein gleichartiges Vorgehen ist in erfahrenen Händen auch laparoskopisch möglich, aufgrund der Einschränkungen durch die vorhandenen Instrumente mit fehlender Winkelbarkeit und der komplexen Präparation entlang des Tumors im dreidimensionalen Raum sind die standardlaparoskopischen Warmischämiezeiten häufig deutlich länger als in der offenen Chirurgie. Dieser Umstand führt zu dem bereits oben erwähnten Paradoxon, dass die Tumornephrektomie häufig laparoskopisch, die partielle Nephrektomie mit Organerhalt jedoch meistens als Schnittoperation durchgeführt wird.

Ausweg: die roboter-assistierte partielle Nephrektomie

Die verbesserte Beweglichkeit der Roboterinstrumente mit ihren sieben Freiheitsgraden der Bewegung ermöglicht dem Operateur in Kombination mit der dreidimensionalen Sichtmöglichkeit ein ähnliches Vorgehen wie in der offenen Chirurgie. Die Warmischämiezeiten zwischen der offenen Chirurgie und der roboter-assistierten Vorgehensweise zeigen vergleichbare Resultate. Mittels der roboter-assistierten Technik ist es zwischenzeitlich also möglich geworden den Patienten auch für die organerhaltende Nierentumorchirurgie die Vorteile der minimalinvasiven Technik (erheblich kleinere Schnitte, geringerer Blutverlust und schnelle Rekonvaleszenz) bei gleichen Warm-ischämiezeiten und gleichwertigen onkologischen Ergebnissen zu bieten.

Zusätzliche Möglichkeiten

Darüber hinaus bietet die roboter-assistierte Technik zusätzliche Optionen. Aufgrund der starken Vergrößerung und der exakten Präparationsmöglichkeiten lassen sich insbesondere auch komplexe Situationen wie zentrale Tumore

oder komplett endophytisch wachsende Tumore nierenerhaltend angehen. Eine exakte präoperative Bildgebung mit CT-Angiographie ermöglicht eine Komplexitätsklassifikation nach den verbreiteten Systemen R.E.N.A.L-Score oder dem PADUA-Score. Mit entsprechender dreidimensionaler Gefäß- und Tumorrekonstruktion lassen sich zentrale Tumoren häufig auch ohne Ausklemmen der Hauptarterie operieren. Oft können sekundäre, tertiäre oder quartäre Arterienäste aufgesucht und selektiv ausgeklemmt werden, in anderen Situationen ist es sogar möglich nur die zum Tumor führenden Arterienäste aufzusuchen und direkt zu versorgen. Hierdurch ergeben sich bereits jetzt Möglichkeiten, die in der offenen Chirurgie kaum erreichbar sind.

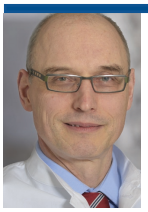
Tumordetektion durch Fluoreszenz

Zusätzlich ergibt sich durch die Anwendung der Fluoreszenztechnik die Option, Tumorgewebe von gesundem Gewebe zu differenzieren. Während des Eingriffes schaltet der Operateur hierbei von dem Weißlicht **(Abb. 1)** auf ein Licht im Nahinfrarotbereich. Zuvor wird dem Patienten Indocyaningrün (ICG) intravenös injiziert. Dieser Farbstoff wird aus dem Tumorgewebe schneller abtransportiert als aus dem gesunden Gewebe, so dass das normale Nierenparenchym in dem Nahinfrarotlicht grün leuchtet **(Abb. 2)**. Hierdurch kann intraoperativ ein noch genaueres Präparieren ermöglicht werden. Möglicherweise lassen sich hierdurch die Raten an positiven Schnitträndern reduzieren. Auch in umgekehrter Weise ist die Fluoreszenztechnik anwendbar: Nach selektivem Ausklemmen einzelner Arterienäste wird der Farbstoff injiziert, das nicht durchblutete Gewebe leuchtet dann nicht und kann entsprechend präpariert werden.

Fazit

Die roboter-assistierte partielle Nephrektomie hat sich zwischenzeitlich als wertvolle Alternative zur offenen partiellen Nephrektomie etabliert. Unsere Erfahrung aus gegenwärtig über 100 partiellen Nephrektomien zeigen, dass auch bei sehr komplexen Tumorsituationen ein organerhaltendes Vorgehen möglich ist. Die technische Entwicklung sowie die zunehmende Erfahrung mit den ausgezeichneten Optionen der Robotertechnik lässt eine weitere Verfeinerung der operativen Technik in der Zukunft erwarten. ◄

Verfasser: Dr. med. Jörn H. Witt, Gronau



Dr. med. Jörn H. Witt
St. Antonius-Hospital Gronau GmbH, Chefarzt Abteilung für Urologie und Kinderurologie, Prostatazentrum Nordwest, Gronau

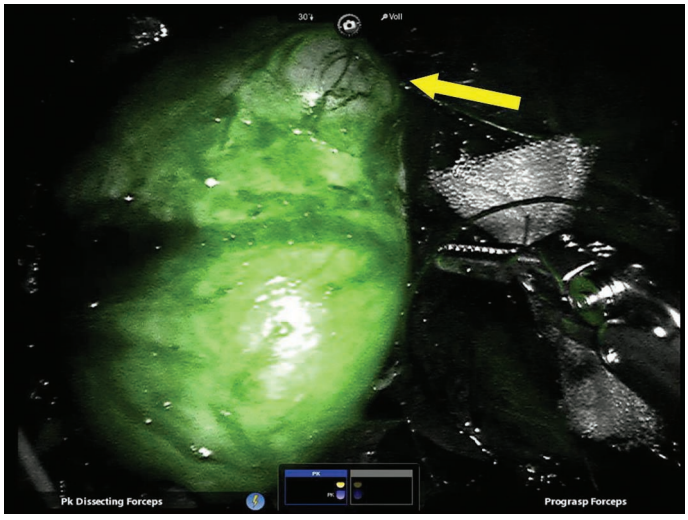


Abb. 2: Darstellung unter Fluoreszenz, das normale Parenchym leuchtet grün, der Tumor (Pfeil) nicht

Männer haben kleineres Risiko für eine ED nach partieller Nephrektomie

Nach einer radikalen Nephrektomie (RN) entwickeln Männer häufiger eine ED als vergleichbare Männer, die partiell nephrektomiert (PN) werden.

In der retrospektiven Studie mit 432 Patienten (264 RN/168 PN), die sich aufgrund von Nierentumoren operieren ließen, wurde während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 5,8 Jahren die Rate an post-operativ neu aufgetretener ED ermittelt. In beiden Gruppen waren der Anteil chronisch Nierenkranker sowie der Anteil an Männern mit Hyperlipidämie und Diabetes mellitus annähernd gleich groß.

Postoperativ war die ED-Prävalenz in der RN-Gruppe deutlich größer als in der PN-Gruppe (48 % vs. 37 %). Das Neuauftreten einer ED (29,5 % vs. 10 %) und chronischer Nierenkrankheiten (33 % vs. 10 %) war gleich groß.

In beiden Gruppen betrug die Ansprechrate auf PDE5-Inhibitoren etwa 63 %. Der Unterschied war nicht signifikant.

FAZIT: Partielle Nephrektomie trägt nicht nur zum Erhalt der allgemeinen Nierenfunktion sondern auch zum Erhalt der Sexualfunktion bei. *Red.* ◄

Kopp RP 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-

Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom

Therapieerfahrungen mit Sorafenib

Mit Sorafenib wurde 2006 erstmals ein Vertreter der Tyrosinkinase-Inhibitoren zur Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms eingeführt. Mit der Substanz verlangsamt sich die Progression bei fortgeschrittener/metastasierter Krankheit in Fällen, die zuvor refraktär gegenüber konventionellen Therapien waren. Zwischenzeitlich liegen umfangreiche Studienergebnisse aus der alltäglichen Praxis vor, die insbesondere die Rolle von Sorafenib bei Vorliegen ungünstiger Pathologien charakterisieren und die Anwendung der Substanz auf besondere Gruppen von Risikopatienten ausgedehnt haben. Diese Therapieerfahrungen werden in einem aktuellen Übersichtsartikel beleuchtet **[1]**.

Erfahrungen mit heterogenem Patientengut in der alltäglichen Praxis

Im Rahmen breiter Anwendungsstudien in Nordamerika und Europa mit 3 500 Patienten wurden die antitumoröse Aktivität und das Sicherheitsprofil von Sorafenib an Patienten-Populationen überprüft, die dem klinischen Praxisbetrieb sicher näher kommen als anhand von Einschluss- und Ausschlusskriterien selektionierte Patienten in der Zulassungsstudie. In der aktuellsten dieser Prüfungen (PREDICT) lag der primäre Endpunkt auf der Bewertung des Tumor-Status nach 3, 6, 9 und 12 Monaten. Zu denselben Zeitpunkten wurden auch die Behandlungsdauer, die Sicherheit, das progressionsfreie Überleben (PFS), die metastatische Progression und eine Verschlechterung des Performance Status überwacht. Die volle Dosis von 400 mg zweimal täglich konnte bei den meisten Patienten (91 %) eingehalten werden. Ferner erstreckte sich die Behandlung bei 25 % der Patienten über 12 Monate oder darüber hinaus.

Gewachsene Rolle von Sorafenib in der Erstlinien-Therapie

Aufgrund der Ergebnisse aus der zentralen Phase-III-Studie TARGET wurde Sorafenib von der Food and Drug Administration (FDA) in den USA zur Behandlung aller Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom zugelassen – gleich ob diese therapie-naiv sind oder nicht. In Europa erfolgte die Zulassung für Patienten, die nach vorausgegangener Interferon-alpha- oder Interleukin-2-basierter Therapie ein Rezidiv erleiden oder als First-line-Therapie bei Patienten, die für eine derartige Therapie nicht in Frage kommen. Letzterer Kreis an vielfach älteren Patienten erweist sich anteilsmäßig als relativ umfangreich, so dass sich die Bedeutung von Sorafenib als Erstlinien-Therapie bei fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom in der klinischen Praxis immer mehr ausgeweitet hat.

Inzwischen liegen Daten aus neun Studien vor, die allesamt die Rolle von Sorafenib in der Erstlinien-Therapie untermauern (**Tabelle**). Durch sie werden Ergebnisse aus einer frühen Entwicklungsphase des Medikaments widerlegt. In einer Head-to-head Studie zum Vergleich von Sorafenib und Interferon waren keine Unterschiede beider Therapien insbesondere im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben registriert worden.

In zwei Vergleichsstudien mit den in der Entwicklung befindlichen AMG386 und Tivozanib wurde Sorafenib als Referenz-Substanz in der First-line-Therapie herangezogen. Das progressionsfreie Überleben mit Sorafenib, war deutlich länger als anfänglich berichtet und stand im Einklang mit den Konkurrenzpräparaten. Das spiegelt sich darin wider, dass die Rolle von Sorafenib in der Erstlinien-Therapie von den meisten internationalen Gesellschaften bestätigt wurde. Die NCCN-Guidelines empfehlen Sorafenib für selektierte Patienten mit klarzelliger Histologie. Zudem wird die Anwendung von Sorafenib bei Patienten mit kardialer Toxizität und hohem Alter in den Richtlinien der European Organisation for Research and Treatment of Cancer erwogen.

Verträglichkeit von Sorafenib bei älteren Patienten [2]

Ältere Patienten sind in klinischen Prüfungen von Nierenzellkarzinomen zumeist unterrepräsentiert. Das entspricht allerdings nicht dem herkömmlichen Patientenquerschnitt. Anhand von Daten der Sorafenib RCC Integrated Database wurden insgesamt 4 684 Patienten mit Sorafenib-Monotherapie analysiert (1126 <55 Jahre; 1579 55–<65 Jahre; 1382 65–<75 Jahre; 559 ≥75 Jahre). Die Therapiedauer war in den unteren drei Altersstufen ähnlich lang (im Mittel 6,5–6,7 Monate). Bei den ältesten Patienten wurde ca. 30 % kürzer behandelt als bei den jüngeren.

Die Inzidenz von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Therapie (drug-related adverse events, DRAE) unterschied sich in den Altersgruppen nicht wesentlich. DRAE und Dosisanpassungen waren in den ersten drei Behandlungsmonaten trendmäßig am höchsten und gingen in der Folgezeit zurück. Für kumulative Toxizität gab es keine Hinweise. Die gute Verträglichkeit von Sorafenib bestätigt sich insbesondere auch in dem weitgehenden Einhalten des Therapieschemas bei Patienten aller Altersstufen. *jfs* ◄

Tabelle: Daten zu Sorafenib als First-line-Therapie [1]

Studie	Patienten (n)	PFS (Monate)	CR + PR + SD (%)
Erstlinienpatienten:			
Gollob et al. [2006] Semin Oncol 33: 392–406.	32	9,2	75
Jonasch et al. [2009] Cancer 116: 57–65.	40	7,4	73
Escudier et al. [2009] J Clin Oncol 27: 1280–1289.	97	5,7	79
Stadler et al. [2010] Cancer 116: 1272–1280.	220	8,1	83
Rini et al. [2011] J Clin Oncol (Suppl. 7): abstract 309.	51	9,0	85
Aveo-Astellas [2011] *	181	9,1	24
Procopio et al. [2011] Br J Cancer 104:1256–1261.	62	6,9	74
Patienten für Zytokine ungeeignet:			
Bellmunt et al. [2010] Clin Transl Oncol 12: 503–508.	26	7,5	91
Beck et al.[2011] Ann Oncol 22: 1812–1823.	281	6,2	71

CR, Komplettremission; PFS, progressionsfreies Überleben; PR, partielles Ansprechen; SD, stabile Krankheit.
*Available at: http://www.astellas.com/en/corporate/news/detail/aveo-and-astellas-announce-tiv.html (accessed 9 May 2012).

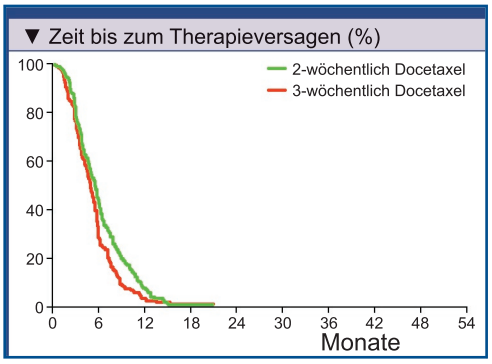
[1] Procopio G, et al. 2012. Ther Adv Urol 4:303-313.
[2] Procopio G, et al. 2013. Br J Cancer DOI: 10.1038/bjc.2012.543

Kastrationsresistenter Prostatakrebs

Docetaxel 2-wöchentlich versus 3-wöchentlich

Standardmäßig wird bei kastrationsresistentem fortgeschrittenem Prostatakrebs mit 3-wöchentlich Docetaxel intravenös in Kombination mit Prednison oral behandelt. In der aktuellen Phase-III-Studie wurde davon ausgegangen, dass ein zweiwöchiges Dosierungsschema ähnlich effektiv ist, aber besser toleriert werden könnte.

Die Patienten wurden randomisiert entweder der Behandlung mit 75 mg/m^2 Docetaxel intravenös jeweils am ersten Tag eines 3-wöchigen Zyklus (n=184) oder 50 mg/m^2 an den Tagen 1 und 15 eines 4-wöchigen Zyklus (n=177) zugewiesen. Als primärer Endpunkt war die Zeit bis zum Scheitern der Therapie festgelegt worden. Sie wurde errechnet aus dem Datum der Randomisierung bis zur ersten Krankheitsprogression (PSA-Progression oder Metastasierung) nicht akzeptabler Toxizität, Tod, oder Abbrechen der Therapie aus jedwedem Grund.



Es wurden insgesamt 1249 Dosen Docetaxel 3-wöchentlich und 1051 Dosen 2-wöchentlich appliziert. Die Zeit bis zum Fehlschlagen der Behandlung war in der 2-wöchigen Gruppe länger als in der 3-wöchigen Gruppe (**Abb.**). Gleiches galt für die Zeit bis zur Progression und das Gesamtüberleben.

Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakrebs scheinen die Applikation von Docetaxel in zweiwöchigem Abstand gut zu vertragen, so dass das Regime als zweckdienliche Option für Patienten, die die dreiwöchentliche Dosierung wahrscheinlich schlecht tolerieren, herangezogen werden kann.

Nebenwirkungen vom Grad 3–4 waren bei 3-wöchentlicher Behandlung häufiger als bei 2-wöchentlicher Therapie. Insgesamt traten 93 vs. 61 Neutropenien, 51 vs. 22 Leukopenien und 25 vs. 6 febrile Neutropenien auf. Neutropene Infektionen waren es 43 (24 %) bei 3-wöchentlicher und 11 (6 %) bei 2-wöchentlicher Therapie. Fatigue war in beiden Armen gleich häufig. *Red.* ◄

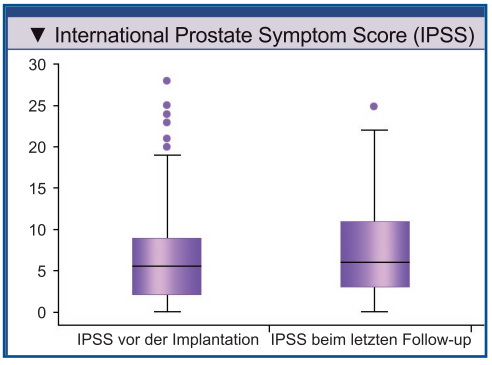
Kellokumpu-Lehtinen P-L, Harmenberg U, Joensuu T, et al. 2013. 2-weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 14:117-124.

Prostatakarzinom bei Patienten unter 60 Jahren

Langfristiges Ergebnis nach Brachytherapie

Für jüngere Patienten mit Prostatakrebs spielt vielfach das kurz- und langfristig zu erwartende Nebenwirkungsprofil eine entscheidende Rolle bei der Auswahl der bevorzugten Therapie. Aktuell wurden die Ergebnisse einer mindestens 10-jährigen Nachbeobachtung von Brachytherapie-Patienten berichtet , die bei der Behandlung jünger als 60 Jahre waren.

Die 131 teilnehmenden Patienten (medianes Alter: 57 Jahre) wurden median 11,5 Jahre nachverfolgt. Von ihnen erlitten 13 (9,9 %) ein biochemisches Rezidiv. Fünf dieser Männer (3,8 %) entwickelten in der Folge einen metastasierten Tumor. Innerhalb von zehn Jahren starb ein Teilnehmer an Prostatakrebs und drei an einer anderen Ursache.



Beim International Prostate Symptom Score (IPSS) wurde kein Unterschied vor und nach der Strahlentherapie festgestellt (**Abb.**). Der mediane Score lag bei 5,5 vor und 6,0 nach dem 10-jährigen Follow-up.

Bei Verwendung des validierten Mount Sinai Erectile Function Score wurde für 89 Patienten vor der Strahlentherapie keinerlei erektile Dysfunktion ermittelt. Von diesen Männern waren 61 (69 %) mit oder ohne einen Phosphodiesterase-5-Hemmer nach zehn Jahren weiterhin potent.

Männer im Alter von weniger als 60 Jahren, die sich bei der Behandlung von Prostatakrebs einer Brachytherapie unterziehen, haben nach zehn Jahren nur sehr selten genitouritale und gastrointestinale Symptome zu gewärtigen. Der Erhalt der erektilen Funktion ist zufrieden stellend.

Von 22 Fällen genitouritaler Symptome vom Grad ≥2 bestanden nach zehn Jahren noch sechs weiterhin. Bei gastrointestinalen Nebenwirkungen waren alle elf Betroffenen nach zehn Jahren wieder beschwerdefrei.

Es traten vier sekundäre Malignitäten auf, von denen zwei im Bestrahlungsfeld angesiedelt waren. *Red.* ◄

Buckstein M, Carpenter TJ, Stone NN, Stock RG 2013. Long-term outcomes and toxicity in patients treated with brachytherapy for prostate adenocarcinoma younger than 60 years of age at treatment with minimum 10 years of follow-up. Urology 81:364-369.

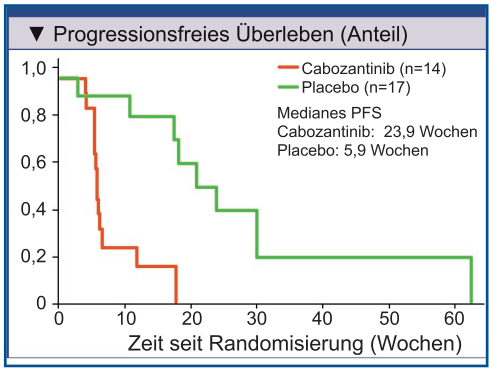
Kastrationsresistenter Prostatakrebs

Phase-II-Abbruchstudie mit Cabozantinib

Die Rezeptor-Tyrosinkinase mesenchymaler-endothelialer Transitionsfaktor (MET), ihr Ligand der Hepatozytenwachstumsfaktor (HTF) und die Signalkaskade des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) spielen bei Entwicklung und Progression des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (CRPC) offenbar eine entscheidende Rolle. Cabozantinib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor mit Aktivität gegen MET und den VEGF-Rezeptor-2 (VEGFR2). Die oral verfügbare Substanz wurde bei CRPC-Patienten in einer Abbruchstudie unter Phase-II-Bedingungen getestet.

Die klinische Aktivität von Cabozantinib bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakrebs umfasst die Verringerung von Weichteilläsionen, Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, Rückgang der Metastasen auf den Knochenszintigrammen wie auch Abnahme der Knochenumsatzmarker, der Schmerzen und des Verbrauchs an Narkotika.

Die Patienten erhielten täglich 100 mg Cabozantinib. Diejenigen mit stabiler Krankheit nach zwölf Wochen (RECIST-Kriterien) wurden randomisiert mit Cabozantinib oder Placebo weiterbehandelt. Als primäre Endpunkte wurden die objektive Ansprechrate und das progressionsfreie Überleben (PFS) nach der randomisierten Zuweisung festgelegt.



Aufgenommen wurden 171 CRPC-Patienten mit progressiver Krankheit beim Screening. Aufgrund der beobachteten hohen Aktivität von Cabozantinib wurde die Randomisierung nach 31 Patienten frühzeitig eingestellt.

Das Ansprechen nach RECIST konnte bei 154 Männern ermittelt werden: neun Männer hatten ein bestätigtes partielles Ansprechen innerhalb der ersten zwölf Wochen, zwölf eine stabile Krankheit und 18 eine Krankheitsprogression. Weitere vier Patienten mit stabiler Krankheit nach zwölf Wochen sprachen bestätigt nach der Einlaufphase an.

Von den 31 randomisierten Patienten erhielten 14 Cabozantinib und 17 Placebo. Bei ersteren wurde vom Zeitpunkt der Zuteilung an ein deutlich längeres PFS registriert als bei den Placebo-behandelten Männern (median 23,9 versus 5,9 Wochen, p<0,001; **Abb.**). Das mediane PFS bezogen auf die gesamte Studiendauer betrug bei Einschluss aller 171 mit Cabozantinib behandelten Patienten 29,4 Wochen. Für Docetaxel-naive Patienten (n=97) waren es 29,7 Wochen und für Docetaxel-vorbehandelte Patienten (n=74) 23,9 Wochen.

Die alkalische Phosphatase und das C-teminale Telopeptid des Typ-I-Kollagens im Serum waren bei 57 % (72/126) der Patienten um ≥50 % reduziert. Bei 67 % (56/83) besserten sich die Knochenschmerzen und der Narkotikaverbrauch nahm um 56 % (31/55) ab. Als Nebenwirkungen vom Grad 3 traten Fatigue (16 %), Hypertonie (12 %) und das Hand-Fuß-Syndrom (8 %) am häufigsten auf. *Red.* ◄

Smith DC, Smith MR, Sweeney C, et al. 2013. Cabozantinib in patients with advanced prostate cancer: results of a phase II randomized discontinuation trial. J Clin Oncol 31412-419 14:117-124.

Paradigmenwechsel zu präziserer Therapie?

In einem Editorial zu obiger Studie wird darauf verwiesen, dass die Ergebnisse mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor Cabozantinib auch als Hinwendung zu präziserer multitargeted Therapie beim Prostatakarzinom zu verstehen sind. Konkret gilt es, die Rolle des mesenchymal-epithelialen Transitionsfaktors (MET) bzw. die des MET im Zusammenwirken mit dem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptor (VEGFR) besser zu verstehen.

Die vermehrte Expression von MET in Tumorzellen verglichen mit normalem Gewebe steht im Zusammenhang mit dem Tumorgrad. Zudem besteht eine Korrelation zwischen der Höhe des Spiegels an dem MET-Liganden Heptozyten-Wachstumsfaktor (HGF) und verkürztem Überleben von Krebspatienten.

Gegenwärtig werden mehre Substanzen untersucht, die gegen den MET-Reaktionsweg gerichtet sind und unterschiedlich ausgeprägte Spezifitäten gegen weitere Ziele haben, Cabozantinib hat in präklinischen Modellen inhibitorische Effekte gegenüber den RET-, KIT-, AXL- und FLT3-Reaktionswegen unter Beweis gestellt. In Tiermodellen wurden dementsprechend gezielt inhibitorische Effekte gegen Angiogenese, Invasivität und Metastasierung erzielt.

Trotz der beeindruckenden Daten der kleinen Phase-II-Studie wird es entscheidend auf die Ergebnisse der laufenden Phase-III-Studien ankommen. Bei der Placebo-kontrollierten Prüfung COMET-1 liegt der primäre Endpunkt auf Gesamtüberleben. Hierfür werden 960 CRPC-Patienten rekrutiert. Bei der ebenfalls Placebo-kontrollierten Studie COMET-2 wird Cabozantinib mit Mitoxantron und Prednison bei zuvor behandelten Patienten mit symptomatischem CRPC verglichen. Im Zentrum steht die Wirkung von Cabozantinib auf Schmerzen und Knochenkrankheit. *Red.* ◄

Goodin S, DiPaola RS, 2013. Editorial: Cabozantinib in prostate cancer: the beginning of a precision paradigm?

Adäquate, supportive Unterstützung ist unerlässlich für eine erfolgreiche Tumortherapie

„Nur durch die Unterstützung supportiver Therapien ist es heute möglich, moderne Tumorbehandlungen durchzuführen und so die Heilungschancen zu erhöhen“, betonte Prof. Petra Feyer (Berlin) anläßlich des Fachpresseworkshops „Onkologische Supportivtherapie“ in München. Ihre eigenen Erfahrungen bestätigen, dass die Therapieassoziierten Toxizitäten einer Tumorbehandlung die Patienten sehr belasten. Umfragen und Untersuchungen zeigen jedoch, dass verfügbare supportive Maßnahmen immer noch ungenügend umgesetzt werden.

Zur Sicherung der Therapieerfolge bei vielen Tumorbehandlungen ist die Primärprophylaxe der febrilen Neutropenie zwingend notwendig. Hier hat sich der Granulozyten-koloniestimulierende Faktor (G-CSF) Pegfilgrastim (Neulasta®), der nur einmal pro Zyklus zu verabreichen ist, bewährt. Ein ebenso wesentlicher Bestandteil onkologischer Konzepte ist eine konsequente antiemetische Prophylaxe. Palonosetron (Aloxi®) wird in den wichtigsten internationalen Antiemese-Leitlinien als bevorzugter 5-HT3-Rezeptorantagonist bei moderat emetogener Chemotherapie empfohlen. Das Hand-Fuß-Syndrom tritt sowohl unter einigen Chemotherapeutika als auch unter zielgerichteten Substanzen auf. Durch die konsequente Anwendung der medizinischen Salbe Mapisal® besteht nun die Möglichkeit der Prävention und der Behandlung milder Ausprägungen dieser schmerzhaften Nebenwirkung.

Febrile Neutropenie – klinische Vorteile durch Pegfilgrastim

Normalerweise sorgen die neutrophilen Granulozyten dafür, dass im menschlichen Körper drohende Infektionen abgewendet werden können, erläuterte Prof. Dr. Hartmut Link (Kaiserslautern). Viele zytotoxische Chemotherapien beeinträchtigen jedoch die Funktion und Bildung von Granulozyten. Kommt es zu einem drastischen Abfall der neutrophilen Granulozyten und zu Fieber, so sind dies die typischen Anzeichen einer febrilen Neutropenie (FN). Die aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien empfehlen übereinstimmend den primärprophylaktischen Einsatz von Granulozyten-koloniestimulierenden Faktoren, wenn das Risiko für eine FN bei mehr als 20 % liegt sowie bei einem Risiko zwischen 10 und 20 % bei Vorliegen zusätzlicher patientenindividueller Risikofaktoren. Bei der Prophylaxeplanung sollten Faktoren wie beispielsweise ein Alter über 65 Jahre, eine fortgeschrittene Erkrankung oder ein schlechter Allgemeinzustand unbedingt berücksichtigt werden. Weil das Risiko für eine FN im ersten Zyklus am größten ist, sollte die Prophylaxe vor Beginn der Chemotherapie erfolgen.

In der klinischen Praxis hat sich das lang wirksame Pegfilgrastim (zu verabreichen nur einmal pro Zyklus) bewährt. Untersuchungen zeigen, dass Pegfilgrastim bei der Unterstützung der planmäßigen Chemotherapie-Verabreichung wirksamer ist als die suboptimale tägliche G-CSF-Gabe. Eine 2011 publizierte Metaanalyse unterstreicht, dass die FN-Inzidenz unter Pegfilgrastim im Vergleich zu täglich verabreichtem G-CSF signifikant geringer ist. Der konsequente Einsatz von Pegfilgrastim zur Primärprophylaxe kann das Risiko einer FN verringern, sowie die Schwere und Dauer einer Neutropenie vermindern.

Hand-Fuß-Syndrom: Innovatives Therapiekonzept hilft bei regelmäßigem Einsatz

Eine der häufigsten mit Tumortherapien assoziierten unerwünschten Hautreaktionen ist das Hand-Fuß-Syndrom (HFS). Das Syndrom äußert sich durch schmerzhafte Erytheme mit ödematöser Schwellung an Fußsohlen und Handflächen, berichtete Prof. Leonard Zastrow (München). Es geht häufig mit Hautrissen, Blasenbildung sowie Sensitivitätsstörungen, Taubheitsgefühl und Kribbeln einher. Die Therapie wird dadurch häufig beeinträchtigt und muss in schweren Fällen sogar unterbrochen werden. Die belastende kutane Nebenwirkung tritt insbesondere nach der Applikation von Zytostatika wie pegyliertem liposomalem Doxorubicin, 5-Fluorouracil, Cytarabin, Methotrexat und Capecitabin auf, aber auch moderne Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Sorafenib und Sunitinib können ein HFS verursachen.

Ursache für das HFS ist das eingenommene Chemotherapeutikum, das über die Schweißdrüsen nach außen gelangt, sich auf der Haut verteilt und dann von außen wieder in die Haut eindringt. An Handinnenflächen und Fußsohlen, wo die Hornschicht besonders dick ist, lagert sich das Chemotherapeutikum dauerhaft an und schädigt durch Bildung freier Radikale das Gewebe. Basierend auf diesen Erkenntnissen mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin wurde eine Salbe gegen das HFS entwickelt. Die medizinische Salbe Mapisal® weist eine doppelte Wirksamkeit auf: Einerseits bildet ihre Hautschutzkomponente auf der Hautoberfläche einen effektiven Schutzfilm und verhindert so das Eindringen des Chemotherapeutikums, andererseits besitzt die Salbe ein außerordentlich hohes antioxidatives Potenzial und fängt damit die entstehenden freien Radikale ab, wodurch die Schädigung der Haut verhindert wird. Eine gute Compliance ist unerlässlich für den Erfolg dieses Medizinproduktes. Daher sollten alle medizinischen Fachkräfte die Patienten entsprechend aufklären und an das regelmäßige Auftragen erinnern.

Neutropenieprophylaxe in der Praxis – ein Projekt der ASORS

Die Arbeitsgemeinschaft „Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin“ der Deutschen Krebsgesellschaft (ASORS) hat eine Patientendokumentation erfasst, wie die Neutropenieprophylaxe im therapeutischen Alltag durchgeführt wird und inwieweit die Leitlinien in der Praxis befolgt werden. Insgesamt wurden Daten von knapp 2 000 Patienten aus Kliniken und Praxen erfasst. Die ersten ausgewerteten Ergebnisse zeigen, dass viele Patienten, die laut Leitlinien unbedingt eine Primärprophylaxe mit G-CSF erhalten sollten, diese nicht bekommen, Dieser Effekt war besonders ausgeprägt bei Patienten mit einem Bronchialkarzinom. Die endgültigen Ergebnisse werden beim ASORS-Jahreskongress am 12./13.04.2013 in Berlin vorgestellt. ◄

Quelle: Konferenzbericht Fachpresse-Workshop “Onkologische Supportivtherapie” am 8.11.2012 in München.

Stellenwert der Pudendusblockade in der Urologie

Eine Renaissance oder eine veraltete Methode?

Die Nervus-Pudendus-Blockade beim Mann wurde bisher nur in seltenen Fällen bei Pudendusneuralgien angewandt. Ein Vergleich der bilateralen Nervus-Pudendus-Blockade (NPB) mit der kombinierten spinal-epidural Anästhesie (CSE) wurde im Rahmen einer Pilotstudie bei der HDR-Brachytherapie bereits 2010 beschrieben [1]. Vor diesem Hintergrund wurde aktuell die alleinige bilaterale NPB zur gezielten peripheren Nervenblockade eingesetzt.

Brachytherapie ist eine wirkungsvolle Behandlungsoption bei Prostatakrebs. Um eine patientenorientierte schmerzfreie Applikation von Hohlnadeln bei der High Dose Rate (HDR) Brachytherapie des Prostatakarzinoms zu gewährleisten, stehen lokale, regionale oder allgemeine Anästhesieformen zur Verfügung. Erstmalig wurde die CSE mit NPB von Schenck et al. 2010 verglichen **[1]**. Bei dieser klinischen Pilotstudie zeigte sich die Gleichwertigkeit beider Anästhesiemethoden.

Studiendesign und Untersuchungsmethoden

Aktuell hatten wir in unserer Klinik bei 25 Patienten (durchschnittliches Alter 71,8±4,18 Jahre) mit einem Hochrisiko-Prostatakarzinom (PSA ≥20 ng/ml oder Gleason-Score ≥7 oder cT3) eine HDR-Brachytherapie durchgeführt. Bei allen Patienten wurde ein bilateraler perinealer Pudendusblock appliziert. Die Behandlung erfolgte auf Patientenwunsch nach einem ausführlichen Aufklärungsgespräch. Das Prostatavolumen wurde transrektal sonographisch vor der Brachytherapie ermittelt. Es bestanden keine Kontraindikationen für den NPB. Die häufigsten Begleiterkrankungen der Patienten waren: koronare Herzerkrankheit (elf Patienten), arterielle Hypertonie (zehn Patienten), Diabetes mellitus (vier Patienten), zerebrovaskuläre Insulte ohne Residuen in der Vorgeschichte (zwei Patienten), Hüftgelenkersatz (drei Patienten). Nach der ASA-Klassifikation (American Society of Anesthesiologists) waren 6 (24 %) gesunde Patienten - ASA 1, 13 (52 %) Patienten - ASA 2 und 6 (24 %) Patienten in ASA 3 **[2]**. Antikoagulanzien wurden entsprechend vor der Therapie abgesetzt und bei Bedarf durch niedermolekulares Heparin ersetzt.

Nach der stationären Aufnahme erfolgte die Vorbereitung mit Blutentnahme (Blutbild, Nierenwerte, Gerinnungswerte, PSA), EKG und Röntgen-Thorax in zwei Ebenen. Am Abend vor der Brachytherapie erhielten die Patienten abführende Maßnahmen. Am Tag der Therapie haben wir eine Antibiotikaprophylaxe eingeleitet und insgesamt drei Tage lang fortgeführt.

Alle Patienten wurden intraoperativ flexibel zystoskopiert, ein 22-French-Blasenspülkatheter mit 20 ml Aqua geblockt eingelegt, der sechs Stunden nach der Brachytherapie entfernt wurde. Durchschnittlich wurden insgesamt 24 (13 bis 27) Hohlnadeln perineal für durchschnittlich 79,92 (60 bis 100) Minuten eingebracht.

Messmethoden:
Registriert wurden die Verträglichkeit hinsichtlich der Schmerzempfindung perioperativ und postoperativ in den ersten sechs Stunden, subjektives Empfinden, Mobilität sowie die Anlagedauer der Hohlnadeln. Zur Schmerzmessung wurde eine visuelle Analogskala (VAS, 0= kein Schmerz bis 10=stärkster Schmerz) den Patienten in die Hand gegeben. Der ermittelte Wert wurde direkt notiert. Die Mobilität der Patienten wurde 4-6 Stunden postoperativ erfasst.

Vorgehen bei der perinealen Nervus-Pudendus-Blockade

Zur sicheren Pudendusblockade ist es von besonderer Bedeutung, den anatomischen Verlauf des Nervus pudendus zu kennen **(Abb. 1 + 2)**.

Steinschnittlage des Patienten, Einführen des Zeigefingers in das Rektum, Palpation der Spina ischiadica (SI). Intrakutane Gabe von 1 ml Lokalanästhetikum 2-3 cm posteromedial des Tuber ischiadicum, Vorschieben einer 12-15 cm langen 20-G-Kanüle (0,9 mm) auf einer 10-ml-Spritze in posterolateraler Richtung zum Durchstechen des Ligamentum sacrospinale. Der Zeigefinger kann als Führung benutzt werden, um sicherzustellen, dass die Kanüle in Kontakt mit der knöchernen Prominenz des Tuber ischiadicum kommt. Aspiration und Injektion von 5-10 ml Lokalanästhetikum lateral und unter das Tuber, um den Nervus pudendus inferior zu blockieren. Die Nadel wird medial des Tuber geführt und weitere 5 ml nach Aspirationskontrolle injiziert. Vorschieben der Kanüle 2-3 cm in die Fossa ischiorectalis und Gabe von 5 ml Anästhetikum. Zuletzt wird die Nadel dorso-lateral zur Spina ischiadica gelenkt und dort das Ligamentum sacrospi-

HDR-Brachytherapie

Bei der Afterloadingtherapie wird ein Strahler mit hoher Dosisleistung ferngesteuert aus dem Strahlenschutzbehälter über einen Verbindungsschlauch in die zuvor gelegten Hohlnadeln im Tumor im Körper des Patienten ausgefahren und dann wieder zurückgezogen. Bei der Afterloadingtherapie kann die Aufenthaltszeit des Strahlers an jeder Halteposition innerhalb der Hohlnadeln individuell eingestellt werden, was zu einer Optimierung der Dosisverteilung genutzt wird. Nach dem Ende der Afterloadingfraktion werden die Hohlnadeln entfernt, es verbleibt kein radioaktives Material im Körper des Patienten. Bei Prostatakarzinomen mit Risikofaktoren wird die Afterloadingtherapie in der Regel mit der Teletherapie kombiniert **[7, 8]**. Als Strahler wird ^{192}Ir beim Afterloadingverfahren eingesetzt, ein Gamma-Strahler mit einer mittleren Energie von 380 keV **[9]**.

nale durchstochen. Nach sorgfältiger Aspiration erfolgt auch hier die Injektion von 5-10 ml des Anästhetikums. Die Prozedur wird auf der anderen Seite wiederholt. Eine andere Technik ist die gezielte Punktion der A. pudenda interna (API). Dieses Gefäß liegt lateral des N. pudendus (NP), ca. 0,5-1 cm. Nach zurückziehen der Nadel kann der N. pudendus dann ca. 0,5 cm weiter medial sicher infiltriert werden.

Durch die farbkodierte transrektale Dopplersonographie (FKTRUS) ist die Darstellung der Arteria pudenda interna möglich, indirekt kann so auf die Lagebeziehung des Nervus pudendus geschlossen werden. Gruber et al. und Kovac et al. haben den Nervus pudendus mittels farbkodierter Dopplersonographie (FKDS) transkutan gluteal indirekt dargestellt **[3, 4]**. Zur besseren Lokalisation und Punktionssicherheit wurde bei acht Probanden im Sinne einer Voruntersuchung der Nervus pudendus mit dem Duplex TRUS dargestellt und beiderseits vermessen. Ebenso hatten wir an sechs Leichenpräparaten den Abstand des NP zur API und eine genaue Lagebeziehung ebenfalls zur SI beiderseits ausgemessen.

Applikation der Lokalanästhesie als Pudendusblock:

Wichtig für die Punktion ist eine genügend dünne (20G), lange (mindestens 10 cm) und spitze Nadel (z.B. TK Supra Nadel®). Dieser Nadeltyp wird in unserer Abteilung gerne zur sonographischen Vorpunktion bei der perkutanen Anlage eines suprapubischen Blasenkatheters benutzt **[5]**.

Initial wird dem Patienten ein venöser Zugang gelegt. Zur Überwachung erfolgt eine kontinuierliche EKG Ableitung (Ableitung II und V) und Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung mit Pulsoximetrie und nicht invasive Blutdruckmessung (NIBP). Optional konnte unruhigen oder ängstlichen Patienten eine zusätzliche Analgosedierung mit Piritramid (2 ml=15 mg=1 Ampulle) mit Dimenhydrinat (10 ml=62 mg=1 Ampulle) als Kurzinfusion in 100 ml NaCl 0,9 % i.v. und 3-5 mg Midazolam i.v. verabreicht werden. Von dieser supportiven Therapie wurde in fünf Fällen Gebrauch gemacht.

Der Patient befindet sich in Steinschnittlage, die Unterschenkel sind zur Vermeidung von Lagerungsschäden gepolstert. Das Becken ist durch eine 3 cm dicke Gelmatte leicht angehoben, die Punktionstechnik ist in der **Abb. 3** dargestellt. Prinzipiell ist die „Frei-Hand-Technik" bei genügender Erfahrung möglich. Um die Sicherheit der Blockade zu erhöhen, ist eine ultraschallgesteuerte (TRUS) Punktion durchzuführen. Hierbei wird die Arteria pudenda auf einer Seite eingestellt und die Punktionsnadel nach Setzen eines kleinen Lokalanästhetikablocks zur lokalen Betäubung langsam unter Aspiration vorgeschoben. Schrittweise wird durch die TK Supra Nadel® Lokalanästhetikum appliziert. Die Nadel ist im TRUS zu sehen. Gleichzeitig sollten 5-10 ml Lokalanästhetikum medial der Arterie (0,5 cm) appliziert werden.

Eine adäquate Wirkung der peripheren Nervenblockade wurde über die sensiblen Innervationsgebiete des N. pudendus und Probepunktion mit einer Kanüle im Perineum überprüft und zusammengefasst:

- Nn. rectales inferiores: sensibel, Haut des Analbereiches
- Nn. scrotales posteriores: sensibel, Haut des Dammes sowie Skrotalhaut
- N. dorsalis penis: sensibel, Vorhaut und Glans penis

Ergebnisse

Allen Patienten wurde der NPB angeboten, alternativ stand die CSE zur Verfügung, die jedoch von keinem Patienten favorisiert wurde. Durchschnittlich hatten wir 24 (13 bis 27) Hohlnadeln platziert. Das mittlere Prostatavolumen betrug durchschnittlich 38,92 ml (14 bis 68 ml).

Lagebestimmung des Nervus pudendus mittels TRUS und am Leichenpräparat

Nach bereits vorliegenden Daten von Gruber et al. befand sich die API im Leichenpräparat (n=116) 1,6±3,3 mm lateral der SI. Falls der NP medial der API lag (80 %) betrug der mittlere Abstand zum NP 3,4±3,9 mm und zwischen SI und NP 2,1 mm. Eigene Untersuchungen zeigten bei sechs Leichen (jeweils rechts und links =12 Messwerte) ähnliche Ergebnisse: Abstand SI zu NP 2,5 ±0,3 mm und zwischen AP und NP 3,5±0,4 mm. Seitenunterschiede gab es nicht. Mit der farbkodierten Dopplersonographie (FKDS) gelang die Darstellung der API bei allen Probanden (n=106) in zwei Ebenen **[4]**. Dabei lag sie 2,4±3,1 mm medial der SI in einer Entfernung von 6,2±3,9 mm zum NP.

Eigene Duplex-TRUS-Untersuchungen zeigten bei acht Probanden (insgesamt 16 Messwerte, jeweils rechts und links) ähnliche Ergebnisse: Abstand NP zu SI 12,5±0,8 mm und zwischen AP und NP 5,0±0,4 mm. Seitenunterschiede ergaben sich nicht. Der NP wurde sonographisch immer medial der API dargestellt. Die sichere Darstellung der API mittels

Nervus pudendus

Der N. pudendus stammt aus den Segmenten S2, S3 und S4. Er läuft lateral und dorsal der Spina ischiadica und des Lig. sacrospinale. Er teilt sich in den N. perineus und den N. rectalis inferior. Die Blockade wird im Bereich der Spina ischiadica durchgeführt.

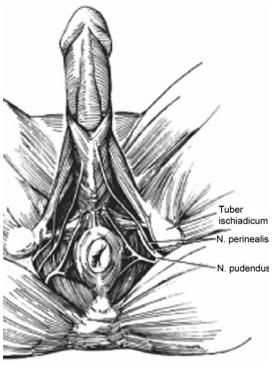


Abb. 1: Verlauf des Nervus pudendus. Quelle: Hinman (deutsche Übersetzung Rübben, Beitrag Schenck), Atlas urologischer Operationen im Kindes- und Erwachsenenalter, Springer Verlag 2007.

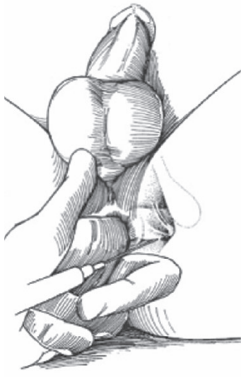


Abb. 2: Technik der Nervus-Pudendus-Blockade. Quelle: Hinman (deutsche Übersetzung Rübben, Beitrag Schenck), Atlas urologischer Operationen im Kindes- und Erwachsenenalter, Springer Verlag 2007.

FKTRUS erlaubt den indirekten ultraschallgezielten Zugang zum NP trotz seiner schlechten direkten sonographischen Darstellbarkeit **(Abb. 4)**. Die deutlichen Unterschiede zwischen den Messungen an dem Leichenpräparat und dem TRUS sind durch Schrumpfungsprozesse der Präparate zu erklären.

Anlagedauer der Anästhesie
Die Anlage der Pudendusblockade wurde bei allen Patienten durch den Urologen vorgenommen. Die Vorbereitungs- und Applikationszeit für die lokale Nervus-Pudendus-Blockade lag bei durchschnittlich 10,68 Minuten (8-16 Min., SD 2,34 Min.).

Perioperatives Schmerzempfinden
Perioperativ, d.h. nach Einbringen der letzten Hohlnadel, wurde von allen Patienten die subjektive Schmerzempfindung anhand einer visuellen Analogskala bzw. einer numerischen Ratingskala 0 bis 4 Punkte eingestuft. Es wurden 0 bis 4 Punkte (periphere Blockade) vergeben (im Mittel 1,4 Punkte bei der lokalen Pudendusblockade (SD ±1,08) vergeben.

Postoperatives Schmerzempfinden
Analog zur perioperativen subjektiven Schmerzempfindung wurde sechs Stunden postoperativ ebenfalls ein Rating durchgeführt. Dieses lag im Mittel bei 1,08 (SD ±1,00).

Postoperative Mobilität
Im Anschluss an den Eingriff erfolgte eine Bewertung der postoperativen Mobilität. Die postoperative Mobilität wurde von den meisten Patienten als wichtiger empfunden als die komplette Schmerzfreiheit. Es bestand bei der Pudendusblockade 4-6 Stunden postoperativ keine Einschränkung der Mobilität. Es wurde dies in 44 % mit sehr gut, in 40 % mit gut und in 16 % mit befriedigend bewertet. Kein Patient war unzufrieden.

Subjektives Empfinden während der HDR-Brachytherapie
Das subjektive Empfinden des gesamten Eingriffes wurde als gut (2,28, SD±0,74) bewertet (nach Schulnotenprinzip (1=sehr gut bis 6=ungenügend), wobei die postoperative Mobilität der kompletten Schmerzfreiheit in der Bedeutung vorangestellt wurde.

Verweilzeit der perinealen Hohlnadeln
Durchschnittlich blieben die Hohlnadeln perineal 79,92 Minuten liegen (60 bis 100 Min., SD±12,41 Min.).

Abb. 3: Markiert wurde der Verlauf des N. pudendus (P) auf die Haut und das Tuber ischiadicum (x), zusätzlich die medialen Begrenzungen des knöchernen Beckens. Zunächst wird mit der TK Supra Nadel® (G20) ein kleines intrakutanes Lokalanästhetikum-Depot gesetzt, dann erfolgt die Lokalisation der Arteria pudenda und Aspiration von Blut aus der A. pudenda. Da der Nervus pudendus medial zur Arterie verläuft, erfolgt eine Korrektur der Stichrichtung um 0,5 cm nach medial und das Lokalanästhetikum wird perineural appliziert. Gleiches Vorgehen auf der anderen Seite (Foto: Schenck).

Diskussion

Die Pudendusblockade wurde in der Vergangenheit in der Geburtshilfe zur Schmerzausschaltung in der späten Austreibungsphase der Geburt eingesetzt und ist mittlerweile durch die Periduralanästhesie ersetzt worden **[10-12]**. In der Urologie bleibt die Pudendusblockade nur wenigen Krankheitsbildern oder Op.-Verfahren vorbehalten **[13-15]**.

Birch et al. berichteten 1991 über die transurethrale Resektion der Prostata (TUR-P) bei 100 Patienten mit benigner Prostatahyperplasie in Analgosedierung **[16, 17]**. Die Patienten erhielten 20 g Lidocain-Gel 2% in die Harnröhre appliziert, ein 1% Lidocain/Adrenalin (1:200 000) Gemisch wurde transurethral in die Prostata und Blasenhals injiziert. Zusätzlich erhielten die Patienten 3 bis 10 mg Midazolam i.v. Mit dieser Kombination konnten bis zu 40 g Prostatadrüsengewebe reseziert werden. Die angewandte VAS (von 0 bis 100) lag durchschnittlich bei 10. Dieses von Birch et al. publizierte Verfahren wurde von weiteren Autoren bestätigt **[18-20]**. Allerdings wurde in keinem Fall die gezielte Pudendusblockade angewendet.

Beim chronischen Beckenschmerz (pelvic pain, Beckenschmerzsyndrom) gibt es vereinzelte Berichte, dass eine wiederholte Pudendusblockade bis hin zur operativen Freilegung des Alcock-Kanals zur Dekompression des Nerven Erfolge erzielt **[21, 22]**. Nur wenige Autoren wenden bei dem Krankheitsbild den ultraschallgesteuerten Pudendusblock beim Mann an **[23-25]**. Hierbei wird der Pudendusblock immer perkutan von dorsal durchgeführt.

Thoumas et al. beschrieben 1999 die CT gesteuerte Nervus-Pudendus-Blockade bei chronischen Beckenschmerzen **[27]**. Die CT-Punktion erfolgt dabei in Bauchlage von dorsal. Bei der HDR-Brachytherapie wäre dieses Verfahren sehr zeitintensiv und daher zu aufwendig.

Aufgrund der Vorarbeiten von Gruber und Kovacs konnten wir an urologischen Patienten die Zielstrukturen zur Pudendusblockade darstellen. Allerdings setzten wir einen transrektalen Ultraschall mit Duplex-Funktion ein **[2, 4]**.

Als weitere Vorarbeit präparierten wir an sechs Leichenpräparaten den Alcock-Kanal um den Abstand des Nervus pudendus zur Arteria pudenda und insgesamt zur Spina is-

chiadica zu vermessen. Sowohl die im Ultraschall gewonnen Daten als auch die Messungen an der Leiche zeigten vergleichbare Ergebnisse und gaben uns Sicherheit für den Einsatz des Pudendusblocks bei den Patienten zur HDR-Brachytherapie.

Für den Operateur/Strahlentherapeuten bietet sich die Methode der lokalen Nervenblockade an, da der Patient direkt in Steinschnittlagerung zur Brachytherapie die Anästhesie erhalten kann. Eine Umlagerung von der sitzenden oder seitlich-liegenden Position wie bei der CSE ist nicht erforderlich. Ebenso ist der Wirkungseintritt gegenüber der CSE durchschnittlich um 1/3 kürzer. Eine Spinalanästhesie könnte hier sicherlich „Zeit" gutmachen **[28, 29]**. Die CSE bietet allerdings sowohl gegenüber dem NPB als auch gegenüber der reinen Spinalanästhesie den Vorteil, über den liegenden Katheter ein Lokalanästhetikum nachinjizieren zu können, falls die Blockade nicht bis zum Ende der operativen Maßnahmen ausreicht. Der liegende Katheter kann auch zur postoperativen Schmerztherapie genutzt werden. Alle Patienten benötigten weder intra- noch postoperativ eine Nachinjektion. Der Katheter wurde bei allen Patienten nach Beendigung der HDR-Brachytherapie entfernt.

Die Problematik des Harnverhaltes nach einer rückenmarknahen Anästhesieform stellt sich bei der von uns durchgeführten HDR-Brachytherapie nicht, da alle Patienten für 4-6 Stunden einen transurethralen Blasenspülkatheter erhalten. Er ist notwendig, da bei häufiger Punktion und durchschnittlicher Einlage von 24 Hohlnadeln eine Hämaturie zu fast 100 % auftritt und die Gefahr einer Harnblasentamponade erhöht ist. Bei der prophylaktischen Spülung der Blase postoperativ über 4-6 Stunden mit isotoner, körperwarmer Kochsalzlösung wird das Risiko deutlich minimiert **[9, 29]**.

Übersicht und Vergleich der verschiedenen Anästhesiemethoden (CSE/NPB)

	NPB (n=25) Mittelwerte	Bereich	SD	CSE (n=15)	SD	NPB (n=15)	SD
Anlagedauer (Minuten)	10,6	8-16	2,34	30,46	5,52	10,46	2,47
Verweilzeit der Nadeln (Minuten)	79,92	60-100	12,41	80,60	10,59	77,73	12,68
VAS (0-10) peri-Op.	1,40	0-4	1,08	1,2	1,01	1,40	1,12
VAS (0-10) 6 Std. post-Op.	1,08	0-4	1,00	0,86	0,83	1,26	1,16
Subjektives Empfinden (Schulnoten 1 bis 6)	2,28	1-4	0,74	2,73	0,79	2,06	0,59
Mobilität 4 bis 6 Std. post-Op. 0 keine + befriedigend ++ gut +++ sehr gut	 0 (0%) 4 (16%) 10 (40%) 11 (44%)			 6 (40%) 8 (53%) 1 (7%) 0 (0%)		 0 (0%) 1 (7%) 6 (40%) 8 (53%)	

Die Auswertungen der VAS während und sechs Stunden nach der Therapie zeigen eine äquivalente Anästhesie der NPB- und CSE-Methode an. Die Männer in der NPB-Gruppe empfanden die Beweglichkeit der unteren Extremität und die dadurch erhaltende Kontrolle der Mobilität als Vorteil. Im Gegensatz dazu war bei 40 % der Patienten in der CSE-Gruppe keine Mobilität vorhanden, was bis zu sechs Stunden postoperativ anhielt und von den Patienten als unangenehm empfunden wurde. Diese Tatsache zeigte sich in der Auswertung des subjektiven Empfindens der Brachytherapie nach dem Schulnotenprinzip: die NPB-Gruppe empfand durchschnittlich die Anästhesieform als gut, die CSE-Gruppe als befriedigend (**Tabelle**).

Wichtig in der Betrachtung der beiden Anästhesieformen ist die Vorbereitung der Patienten auf eine aufwendige Therapieform. Im Gegensatz zur operativen Therapie des Prostatakarzinoms ist der Patient hier wach und ansprechbar. Die Strahlentherapie zieht sich über insgesamt sieben Wochen hin: Tag 1 und 8 HDR-Brachytherapie über fast drei Stunden und ab Tag 16 über fünf Wochen als perkutane Strahlentherapie. Hier spielt besonders Motivation und sehr gute Information des Patienten eine große Rolle.

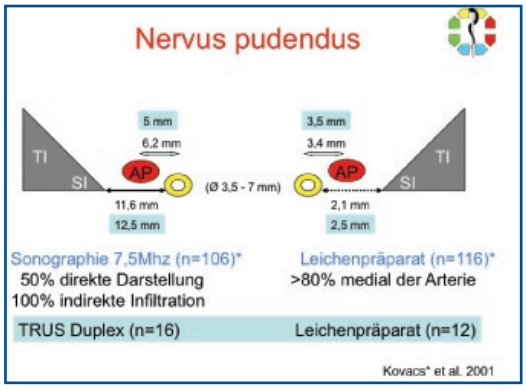


Abb. 4: Schematische Lagebeziehungen der Arteria und des Nervus pudendus. TI=Tuber ischiadicum, SI=Spina iliaca. Die blau markierten Daten wurden selbst erhoben. Lagebestimmung des Nervus pudendus (NP) zur Arteria pudenda interna (API) an der Spina ischiadica (SI) an Glutealregionen von formalinfixierten Leichen und sonographische Vergleichsdaten (FKTRUS) an freiwilligen Probanden/Patienten (Schema: Schenck).

Schlussfolgerung

Die Pudendusblockade kann sicher als lokale Nervenblockade angewandt werden. Bisher findet sich jedoch in keinem Lehrbuch der Anästhesie dediziert die gezielte Pudendusblockade beim Mann beschrieben. Für seltene Krankheitsbilder wie Pudendusneuralgie oder chronischer Beckenschmerz ist die Pudendusblockade ein wichtiges Diagnostikum und Therapeutikum.

Fazit für die Praxis

Die perineale Nervus-Pudendus-Blockade ist eine gut zu erlernende Methode und kann als effektive Anästhesieform bei der HDR-Brachytherapie eingesetzt werden. Um eine sichere Punktion zu gewährleisten, kann der transrektale oder perineale Ultraschall genutzt werden. ◀

Verfasser: PD Dr. med. Marcus Schenck, Essen

(Literatur beim Verfasser)

PD Dr. med. Marcus Schenck
Urologische Universitätsklinik Essen, Sektion Uro-Onkologie, Lehrbeauftragter Arzt
Tel: 0201 723 3260,
marcus.schenck@uni-due.de

Auswirkung des chronischen Beckenschmerzsyndroms auf das Gehirn bei Männern

Die genauen Pathomechanismen bei der Entstehung des chronischen Beckenschmerzsyndroms (CPPS; chronic pelvic pain syndrome) sind bislang noch nicht völlig aufgeklärt. In Analogie zu anderen Schmerzsyndromen ließ sich vermuten, dass das zentrale Nervensystem eine Rolle beim CPPS spielt. Diesbezüglich wurde untersucht, ob sich bei männlichen Patienten mit CPPS Veränderungen an Gehirnstrukturen, die in die Schmerzverarbeitung involviert sind, nachweisen lassen.

Verringerungen des Volumens an grauer Substanz im Gehirn wurden im Zusammenhang mit verschiedenen Schmerzkrankheiten festgestellt. Bei Patienten mit CPPS ließen sich mittels Magnetresonanztomographie (MRT) Gehirnaktivitäten in Verbindung mit den Schmerzen nachweisen.

Bei aufeinander folgenden Patienten mit CPPS ohne nachweisbare Infektion oder andere Krankheitsursache und bei vergleichbaren gesunden Kontrollprobanden erfolgten Untersuchungen des Gehirns mittels MRT. Es wurden Vergleiche bezüglich des relativen Volumens an grauer Substanz in Verbindung mit der Belastung durch CPPS angestellt.

Patienten und Kontrollprobanden (je n=20) waren im Mittel 40 bzw. 43 Jahre alt. Bei ersteren wurden ein Gesamtscore von 28±6 des NIH-CPSI (National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index) sowie 6±2 Punkte auf der visuellen Analogskala für Schmerzen ermittelt (1 bzw. 0 bei den Kontrollen).

Das Gesamtvolumen an grauer Gehirnsubstanz war in beiden Gruppen etwa gleich groß. Bei den CPPS-Patienten wurde gegenüber den Kontrollen im Gyrus cingulatus anterior der dominanten Hemisphere ein signifikant geringeres relatives Volumen an grauer Substanz registriert. Die Volumenreduktion korrelierte positiv mit dem NIH-CPSI Score. *Red.* ◄

Bei Männern mit chronischem Beckenschmerzsyndrom findet sich verglichen mit gesunden Kontrollprobanden ein geringeres relatives Volumen an grauer Substanz im Gyrus cingulatus anterior.

Es kann auf eine wesentliche Beteiligung des Gyrus cingulatus anterior beim CPSS geschlossen werden. Da dieser Gehirnregion eine zentrale Rolle bei der emotionalen Schmerzverarbeitung zukommt, könnten sich zentrale Pathomechanismen des CPSS als viel versprechendes therapeutisches Ziel erweisen. Unter Umständen liegt hierin auch eine Erklärung für nicht zufrieden stellende Ergebnisse bei Behandlungsstrategien, die sich an peripheren Funktionsstörungen orientieren.

Mordasini L, Weisstanner C, Rummel C et al. 2012. Chronic pelvic pain syndrome in men is associated with reduction of relative gray matter volume in the anterior cingulate cortex compared to healthy controls. J Urol 188:2233-2237.

Nykturie und niedrige Testosteronspiegel

Testosteron spielt für die strukturelle und funktionelle Integrität der Prostata eine wichtige Rolle. Inwieweit der im Alter sinkende Testosteronspiegel in die Entstehung von Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS) als Folge benigner Prostatahyperplasie (BPH) involviert ist, wurde bislang kaum untersucht. Diesbezüglich sollte in einer aktuellen Untersuchung nach möglichen Zusammenhängen zwischen Testosteron und der Schwere von LUTS – insbesondere der Häufigkeit von Nykturie-Episoden – gefahndet werden.

Das Auftreten von LUTS ist nicht notwendigerweise an BHP gekoppelt. Auch die Schwere von LUTS infolge von BPH korreliert oft nicht mit der Prostatagröße. Psychologische und körperliche Belastungen wie z.B. Schlafstörungen oder Schlafentzug infolge von Nykturie führen unter Umständen zur Absenkung der Testosteronspiegel.

Teilnehmer der Studie waren 924 Männer im mittleren Alter von 70 Jahren, die entweder allein mit einem alpha-Blocker behandelt wurden (Gruppe I; n=646) oder zusätzlich zum alpha-Blocker drei Monate vor Eintritt in die Studie noch einen 5alpha-Reduktasehemmer erhielten (Gruppe II; n=278). Nach Ausschluss von Prostatakrebs wurden Prostatagröße, PSA, IPSS, maximale Harnflussrate (Q_{max}), Residualvolumen und Testosteronspiegel bestimmt.

Der IPSS (Gesamt und Subscore für Speichersymptome) stand signifikant mit dem Alter und Gesamttestosteronspiegel im Zusammenhang. Patienten mit ≥5 Nykturie-Episoden pro Nacht wiesen gegenüber Patienten mit ≤3 Nykturie-Episoden einen deutlich niedrigeren Spiegel an Gesamttestosteron auf. Das Prostatavolumen war positiv mit dem Alter korreliert, nicht aber mit Testosteronspiegel, IPSS und Q_{max}. Kein signifikanter Unterschied bestand bei leichten, moderaten und schweren Fällen von LUTS und mittlerem Alter, Prostatavolumen, PSA-Spiegel und Spiegel an freiem Testosteron. Andererseits war der Gesamttestosteronspiegel bei Patienten mit höherem IPSS gegenüber Patienten mit geringerem Score signifikant niedriger. *Red.* ◄

Die Ergebnisse deuten auf einen positiven Einfluss des endogenen Testosterons auf die Funktion des unteren Harntrakts hin.

Zudem gehen die Untersucher davon aus, dass sich häufige Nykturie-Episoden negativ auf den Testosteronspiegel bis hin zu Testosteronmangel auswirken können.

Kim MK, Zhao C, Kim SD, et al. 2012. Relationship of sex hormones and nocturia in lower urinary tract symptoms induced by benign prostatic hyperplasia. Aging Male 15:90-95.

Tubuläre Nierenschäden und das Risiko für Herzinsuffizienz

Patienten mit Herzinsuffizienz haben ein erheblich erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Nierenversagen und vice versa. Diesbezüglich wurde der Einfluss von Schäden an Nierentubuli auf die Entwicklung von Herzinsuffizienz untersucht.

Das Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1) ist ein transmembranes Protein, das von geschädigten Epithelzellen der proximalen Nierentubuli und möglicherweise der Glomeruli in hohem Maße exprimiert wird und im Urin nachgewiesen werden kann. In gesunden Epithelzellen kommt KIM-1 nur in sehr geringen Mengen vor.

An der schwedischen Kohortenstudie waren 565 Männer im Alter von 77 Jahren beteiligt, bei denen zu Studienbeginn keine Herzinsuffizienz bestand.

In der Kohortenstudie mit älteren Männern stand ein erhöhter Spiegel an KIM-1 im Urin mit dem erhöhten Risiko für Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz im Zusammenhang. Im Verlauf der Nachbeobachtungszeit von median acht Jahren wurden 73 der Studienteilnehmer mit Herzinsuffizienz in ein Krankenhaus eingewiesen. Der signifikante Zusammenhang zwischen einem höheren Spiegel an KIM-1/Kreatinin im Urin und dem erhöhten Risiko für Herzinsuffizienz war nach Korrekturen für Alter, die glomeruläre Filtrationsrate und Albumin/Kreatinin im Urin nur geringfügig abgeschwächt.

Patienten mit niedriger glomerulärer Filtrationsrate (<60 ml/min/172 m^2) und einem hohen KIM-1/Kreatinin (>128 ng/mmol) hatten gegenüber Patienten mit normaler glomerulärer Filtrationsrate und niedrigem KIM-1/Kreatinin ein mehr als dreifach erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienz *Red.* ◄

Tubuläre Nierenschäden stehen bei älteren Männern im Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für Herzinsuffizienz.

Die klinische Bedeutung des wechselseitigen Zusammenspiels von nephrologischen und kardiologischen Funktionsstörungen findet in letzter Zeit zunehmend Beachtung.

Carlsson AC, Larsson A, Helmersson-Karlqvist J, et al. 2012. Urinary kidney injury molecule 1 and incidence of heart failure in elderly men. Eur J Heart Fail, Dec. 7. [Epub ahead of print].

Fulguration (Sideration) Hunnerscher Ulzerationen

Hunnersche Ulzerationen in der Harnblase treten bei 5 % bis 20 % der Patienten mit Interstitielle Zystitis/Blasenschmerzsyndrom auf. Die zystoskopische Fulguration solcher Läsionen gilt als anerkannte Therapie, die zur raschen Linderung der Symptome führen kann. Langfristige Ergebnisse der Fulguration Hunnerscher Ulzerationen wurden aktuell publiziert.

Hunnersche Läsionen lassen sich zystoskopisch in der Blase als einzelne oder multiple erythematöse Flecken erkennen. Die Fulguration Hunnerscher Ulzerationen wird seit nahezu einem Jahrhundert als effektive Therapieoption angewandt. Nach den aktuellen Empfehlungen der American Urological Association sollte bei Auftreten Hunnerscher Läsionen die Fulguration mittels Laser oder Elektrokauterisierung vorgenommen und/oder Triamcinolon injiziert werden.

In der aktuellen Studie wurden Akten von Patienten mit Interstitieller Zystitis/Blasenschmerzsyndrom, die sich einer oder mehrerer Fulgurationen unterzogen hatten, ausgewertet und bezüglich des klinischen Krankheitsergebnisses analysiert.

Bei 59 Patienten wurden insgesamt 106 Fulgurationen durchgeführt. In 27 Fällen wurde die Fulguration ein oder mehrere Male wiederholt. Vor der ersten derartigen Prozedur bestand die Krankheit im Mittel bereits fünf Jahre. Die Nachbeobachtungszeit betrug median ca. 45 Monate ab der ersten Fulguration. Von den Patienten berichtete Beschwerden im Zusammenhang mit dem Interstitielle Zystitis/Blasenschmerzsyndrom wie beeinträchtigte Beckenboden-Funktion, Reizdarm-Syndrom und Depressionen waren nicht mit der Notwendigkeit für wiederholte Fulgurationen assoziiert. Gleiches galt für die Anzahl der Läsionen bei der ersten Fulguration.

Die wiederholte Prozedur der Fulguration hatte bei den meisten Patienten keine klinisch signifikante Verringerung der Blasenkapazität oder Verstärkung irritativer Blasenentleerungssymptome zur Folge. Aus diesem Kreis berichteten 20 über gebesserte oder stabile Symptome, vier gaben eine Verschlechterung der Symptome an und zwei unterzogen sich der Zystektomie. *Red.* ◄

Die Fulguration Hunnerscher Ulzerationen ist eine effektive Behandlungsmethode bei Patienten mit Interstitieller Zystitis/Blasenschmerzsyndrom, deren Krankheit refraktär gegenüber weniger invasiven Therapien ist.

Andererseits benötigt ein erheblicher Anteil der Patienten die Wiederholung der Fulguration, und in einigen Fällen ist die Zystektomie dennoch nicht zu umgehen.

Hillelsohn JH, Rais-Bahrami S, Friedlander JI, et al. 2012. Fulguration for Hunner ulcers: long-term clinical outcomes. J Urol 188:2238-2241.

Bessere Werbemöglichkeiten bei Patienten nutzen

Interview mit Fachanwalt Dr. jur. Frank A. Stebner über die Liberalisierung des HWG

In ***andrologen.info*** Oktober 2012, S. 120 f., erläuterte Dr. Stebner bereits die für Ärzte vorteilhaften Änderungen des Heilmittelwerbegesetzes (HWG). ***urologen.info*** sprach mit dem Autor über Details der Liberalisierung und der praktischen Anwendung in der alltäglichen Patientenkommunikation.

Müssen Ärzte überhaupt das HWG beachten, wenn sie Patienten sachlich informieren?

Dr. Stebner: Ja, und zwar aus folgendem Grund: Der Bundesgerichtshof hat einen umfassenden, sehr weiten Werbebegriff entwickelt. Kurz gesagt, sind alle Maßnahmen Werbung, die Ärzte treffen, um bestehende Patienten zu halten und neue Patienten zu gewinnen, wenn eine zielorientierte Ansprache der Patienten erfolgt. Auch „sachliche Informationen" sind folglich im Allgemeinen Werbung. Deshalb ist auch das HWG als Prüfungsmaßstab anzuwenden.

Haben Ärzte die Möglichkeit, die Übereinstimmung ihrer Texte mit dem HWG selbst zu prüfen?

Dr. Stebner: Ja und nein! Das HWG ist zwar ein recht modernes Gesetz, das in einer weniger abstrakten juristischen Fachsprache gehalten ist. Vieles können Ärzte deshalb ohne Hilfe verstehen und anwenden. Ich rate daher Ärzten dazu, das HWG auszudrucken (www.gesetze-im-internet.de/heilmwerbg) und zunächst selbst anzuwenden.

Manches wird als unzulässig auffallen und kann schon einmal aus den Texten entfernt werden. Spezialfragen sollten dann aber Fachjuristen vorgelegt werden, die für ihre Beratung auch haften. Wenn jedoch schon einmal das eine oder andere, das gegen das HWG verstößt, gestrichen wurde, reduziert sich der Arbeits- und damit auch der Kostenumfang.

Neuerungen sind seit dem 26.10.2012 in Kraft

Seit wann gelten die neuen Bestimmungen?

Dr. Stebner: Die Gesetzesänderung wurde im Bundesgesetzblatt veröffentlicht und ist am 26.10.2012 in Kraft getreten. Seit diesem Zeitpunkt kann die liberalisierte Patientenwerbung in Umlauf gebracht werden.

Alte Unterlassungserklärungen

Was ist mit alten Unterlassungserklärungen und rechtlichen Auseinandersetzungen über die Werbung vor dem 26.10.2012?

Dr. Stebner: Sie sprechen da ein wichtiges Thema an. Lassen Sie mich dazu bitte ein Beispiel herausgreifen: Nach § 11 Abs. 1 Nr. 1 HWG durfte sich Werbung für Ärzte nicht auf Fachveröffentlichungen des Werbenden beziehen. Es war natürlich nicht einzusehen, weshalb die Qualifikation durch Hinweis auf ein Buch, beispielsweise über Bioresonanztherapie, in der Werbung unterbleiben sollte. Diese Norm ist durch das Änderungsgesetz endlich aufgehoben worden.

Wenn ein Arzt früher eine Unterlassungserklärung gegenüber einem Berufsverband oder einem Wettbewerbsverein unterzeichnete und sich darin verpflichtete, eine Werbung mit Hinweis auf Fachveröffentlichungen des Werbenden zu unterlassen, so ist diese Vereinbarung erst einmal weiter gültig. Die Unterlassungserklärung mit dem Vertragsstrafeversprechen (meistens 5.100,- € pro Verstoß) ist ein Vertrag. Dieser Vertrag hat aber durch die Gesetzesänderung keinen Rechtsgrund mehr. Gleichwohl gilt er fort, bis er wirksam gegenüber dem Wettbewerbsverein gekündigt wurde. Solange muss sich der Arzt an die zivilrechtlich eingegangene Verpflichtung halten.

Das hört sich schwierig an!

Dr. Stebner: Wenn sich das Gesetz eindeutig ändert, wie in meinem Beispielfall, die Norm also ersatzlos gestrichen wurde, darf es eigentlich keine Diskussion geben. Den Ärzten ist zu empfehlen, den Wettbewerbsverein anzuschreiben und die Unterlassungserklärung zu kündigen. Dabei ist auf den Nachweis des Zugangs zu achten. Sollte der Adressat die Kündigung nicht akzeptieren, rate ich zur Einschaltung eines Fachjuristen, der die Kündigung durchsetzen wird, damit der Arzt die besseren Werbemöglichkeiten nutzen kann.

Werbung mit Darstellung von Personen in Berufskleidung

Gegenstand von Abmahnungen war oft die Abbildung von Ärzten und Helferinnen in Berufskleidung oder bei therapeutischen Handgriffen, z.B. Setzen einer Akupunkturnadel.

Dr. Stebner: Das war früher wirklich ein leidiges Thema. Gegen § 11 Abs. 1 Satz 1 Nr. 4 HWG verstieß jede Klinikwerbung, und auch die meisten Ärzte-Flyer waren unzulässig. Zwar war bereits durch ein Urteil des Bundesgerichtshofes vom 01.03.2007 dieses Verbot faktisch gefallen, jedoch kam es immer wieder zu Abmahnungen. Konsequent hat der Gesetzgeber diese Norm jetzt aus dem HWG gestrichen. Kein Arzt, der das Team in weißer Kleidung in seinem Flyer abbildet oder in einer Szene gerade kinesiologisch testet, verstößt mehr gegen diese Norm.

Dann haben Ärzte jetzt also alle Gestaltungsmöglichkeiten.

Dr. Stebner: Vorsicht, ganz so einfach ist es doch nicht! Diese Norm ist zwar gestrichen worden, dadurch ist die Werbung

aber nicht vollständig juristisch entfesselt. Es gibt andere Kontrollmaßstäbe im HWG und im allgemeinen Wettbewerbsrecht – dem Gesetz gegen den unlauteren Wettbewerb (UWG) –, die Bedeutung erlangen können. Es darf keine „Angstwerbung" erfolgen, und die Werbung darf nicht irreführend sein. Es gibt noch weitere Punkte, die zu beachten sind. Festzustellen ist aber: Wenn Ärzte sachlich orientiert eine zutreffende Information und Abbildung geben, werden sie gegen kein Gesetz verstoßen. Man sollte also die neuen Chancen für eine sachgerechte und damit nützliche Information der Patienten nutzen. Wer meint, sich jetzt alles erlauben zu können, wird „juristischen Schiffbruch" erleiden. Außerdem erreicht eine solche übertriebene Werbung bei Patienten ohnehin genau das Gegenteil.

Werbung mit fremd- oder fachsprachlichen Bezeichnungen

Wenn Methoden angegeben werden sollen, kann dies oft nur mit Fachbegriffen geschehen, wie z.B. Androtropie.

Dr. Stebner: Sie haben völlig Recht, dies war ein Problem. Mit der Änderung ist § 11 Abs. 1 Satz 1 Nr. 6 HWG entfallen. Diese Norm war früher sehr beliebt bei Abmahnungen. Ärzte, die ahnungslos eine Angabe wie Androtropie kommunizierten, verstießen dagegen. Die Norm ist durch die Novellierung aufgehoben worden. Allerdings sollen etwaige Irreführungen oder Missverständnisse aufgrund der Verwendung bestimmter Begriffe vom allgemeinen Irreführungsverbot in § 3 HWG erfasst werden, so heißt es in der Gesetzesbegründung. Ich rate deshalb dazu, Fachbegriffe verständlich zu erklären.

Eine Erklärung erscheint uns auch aus dem Blickwinkel des Marketings sinnvoll zu sein.

Dr. Stebner: Das ist bis auf wenige Ausnahmen in jedem Fall richtig. Wer, außer einem bereits bestens informierten Patienten, kann mit „Androtropie" etwas anfangen? Auch hier gilt der Grundsatz: „Nicht alles, was rechtlich möglich ist, ist auch sinnvoll." So gesehen kann eine verständliche Erklärung von fachsprachlichen und fremdsprachlichen Begriffen eine notwendige Marketingentscheidung sein.

Richtiges Verhalten bei Abmahnungen

Was ist zu beachten, wenn die Homepage abgemahnt wird?

Dr. Stebner: Der Internetauftritt von Ärzten ist ein beliebtes Kontrollziel bei Wettbewerbsvereinen, denn von jedem Ort aus kann problemlos eine genaue Prüfung vorgenommen werden. Wenn eine Abmahnung eintrifft, sollte nicht vorschnell die Unterlassungserklärung unterzeichnet werden. Eine Abmahnung ist unangenehm, und mancher Arzt hat schon, einfach um die Sache vom Tisch zu bekommen, das vorbereitete Formular unterzeichnet und dem Verband die Kosten gezahlt. Doch Vorsicht: Die abgegebene Unterlassungserklärung ist auch dann rechtlich bindend, wenn die Abmahnung überhaupt nicht berechtigt war. Am besten geht man bei der Prüfung einer Abmahnung nach bestimmten Regeln vor. Nicht immer wird sich der Rat eines fachkundigen Juristen ersparen lassen; manches können Ärzte aber selbst beurteilen.

Zu welcher Vorgehensweise raten Sie?

Dr. Stebner: Die erste Regel ist, die Abmahnung ernst zu nehmen und die Fristen zu beachten. Dann sollte man sich anschauen, ob die Formalien in Ordnung sind, das ist die zweite Regel. Wer abmahnt, muss hierzu auch berechtigt sein.

Die Gerichte haben Kriterien anhand des Gesetzes aufgestellt. Im Allgemeinen kann davon ausgegangen werden, dass Wettbewerbsvereine, die sich im Gesundheitswesen engagieren, die Legitimation zur Abmahnung besitzen. Aber Achtung: Zwischen Kollegen muss ein Wettbewerbsverhältnis um Patienten bestehen, weshalb der Dortmunder Kollege nicht gegen die Flensburger Ärzte vorgehen kann. Berufsverbände sind nur dann zur Abmahnung berechtigt, wenn sich dies aus dem Vereinszweck in der Satzung ergibt.

Kann auch länger zurückliegende Werbung abgemahnt werden?

Dr. Stebner: Ja, das ist ein sehr wichtiger Punkt, der die dritte Regel umfasst: Ist ein möglicher Anspruch auf Abgabe der Unterlassungserklärung verjährt? Nach § 11 UWG gilt eine sechsmonatige Verjährungsfrist.

Ärzte sollten also darauf achten, wenn ihnen eine Website-Gestaltung vorgehalten wird, die sie vielleicht schon vor mehr als einem halben Jahr verändert haben. Ich komme zur vierten Regel: Ist die Website rechtlich zu beanstanden? Hier muss dann geprüft werden, ob tatsächlich ein oder mehrere Verstöße gegen das novellierte HWG oder gegen das Gesetz gegen den unlauteren Wettbewerb vorliegen.

Was ist zu beachten, wenn eine Unterlassungserklärung abgegeben werden muss?

Dr. Stebner: Auf jeden Fall müssen die Fristen eingehalten werden. Als fünfte Regel möchte ich aufstellen: Die eingegangene Verpflichtung muss genau beachtet werden, weil ansonsten die hohe Vertragsstrafe gezahlt werden muss. Wichtig ist auch die sechste Regel: Die Unterlassung gilt für alle Werbeformen.

Die Website ist der Anlass für die Intervention. Wird eine Unterlassungserklärung abgegeben, gilt die Verpflichtung nicht nur für die Homepage, sondern für alle Arten des Praxismarketings, also auch für Visitenkarten, Wartezimmeraushänge, Praxisflyer, Praxisschilder. Wer dies nicht bedenkt, kann kräftig zur Kasse gebeten werden, denn bei jedem bemerkten Verstoß muss die Vertragsstrafe gezahlt werden. ◀

Herr Dr. Stebner danke für das Gespräch!

Dr. jur.
Frank A. Stebner
(Salzgitter)
Fachanwalt für
Medizinrecht
www.drstebner.de

Mit dem „Kondometer“ zum passenden Kondom

Ein Kondom muss passen. Nur dann bietet es den nötigen Schutz und ist beim Sex kaum zu spüren. Viele Jugendliche und auch Erwachsene wissen nicht, dass es unterschiedliche Kondomgrößen gibt. „Kondometer“, das kostenfreie Maßband der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) kann die Suche nach einem passenden Kondom erleichtern.

Probleme bei der Anwendung von Kondomen

Das Kondom ist ein besonderes Verhütungsmittel, da es nicht nur vor einer ungewollten Schwangerschaft/Vaterschaft schützt, sondern auch vor einer Infektion mit HIV. Darüber hinaus verringert ein Kondom das Risiko einer Ansteckung mit anderen sexuell übertragbaren Infektionen (STI). Jedoch ist der Schutzeffekt von Kondomen abhängig von der richtigen Anwendung. Deshalb legt die BZgA großen Wert darauf, auf potentielle Anwenderfehler aufmerksam zu machen und diese zu minimieren.

Seit geraumer Zeit existieren Erkenntnisse aus Studien zum Durchmesser des Penis bzw. der Penisgröße im Zusammenhang mit der Kondomanwendung **[1, 2, 3]**. Die Studienergebnisse belegen, dass für einen Teil der erwachsenen Männer und einen größeren Teil der heranwachsenden Jungen Standardkondome mit einer Breite von 52 mm zu groß sind. Viele Männer haben darüber hinaus Probleme bei der Bestimmung eines Kondoms, das ihnen passt. Viele verfügen nicht über die Kenntnis, dass es überhaupt unterschiedliche Kondomgrößen gibt. Dabei werden Kondome heute häufiger benutzt denn je. Der Kondomabsatz in Deutschland war mit 221 Millionen im Jahr 2011 so hoch wie nie zuvor. Bei Jugendlichen ist es das Einstiegsverhütungsmittel. Auch aktuelle repräsentative Studien der BZgA belegen den positiven Trend beim Verhütungsverhalten junger Männer und Frauen, die vor allem auf das Kondom vertrauen und sich so schützen **[4]**.

Unsicherheit bei Jugendlichen

Die konkrete Anwendung ist oft mit Unsicherheiten verbunden. Drei von vier Jungen zwischen 14 und 17 Jahren benennen Probleme bei der Kondomnutzung. Schwierigkeiten beim Überrollen haben 28 % der Heranwachsenden, für 21 % der Jugendlichen ist das benutzte Kondom zu klein und 9 % klagen über Schmerzen bei der Anwendung (**Abb. 1**).

Unwissenheit bei Erwachsenen

In einer Studie der BZgA berichten gut ein Drittel der befragten erwachsenen Männer im Alter von 18 bis 49 Jahren von Problemen bei der Anwendung des Kondoms in den letzten zwölf Monaten. Für 16 % der Befragten war das Kondom zu klein. Bei 14 % der Männer ist das Kondom abgerutscht und ebenso viele hatten Schwierigkeiten beim Überrollen des Kondoms. Von einem geplatzten bzw. gerissenen Kondom in den letzten 12 Monaten berichten sogar 11 % der Befragten. Schmerzen beim Nutzen des Kondoms hatten 5 % der Männer **[5]**.

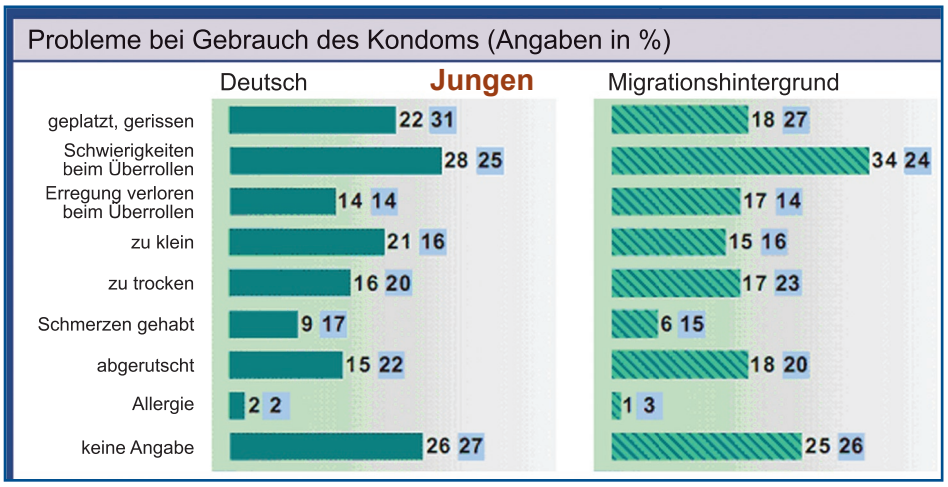


Abb. 1: Probleme bei Gebrauch des Kondoms von Jungen mit mehrmaligem Geschlechtsverkehr, die das Kondom nutzen. Angaben der Mädchen daneben **[6]**.

Falsche Kondomgröße führt zu Anwenderfehlern

Für einen wirksamen Schutz vor HIV und einer ungewollten Schwangerschaft ist es wichtig, dass das Kondom richtig sitzt. Entscheidend für die Wahl der Kondomgröße ist nicht die Penis-Länge, sondern die Penis-Breite. So gibt es neben der Standardgröße, kleinere Kondome für dünnere Penisse und größere Kondome für dickere Penisse zu kaufen.

Mit zu kleinen oder zu großen Kondomen kommt es häufiger zu Anwenderfehlern. Zu kleine Kondome führen beispielsweise nicht nur zu Unbehagen und möglicherweise einer ablehnenden Haltung gegenüber Kondomen, sondern zu enge Kondome können auch beim Geschlechtsverkehr leichter reißen. Zu große Kondome hingegen sitzen oft zu locker und können beim Sex abrutschen.

Das Kondometer

Das innovative und von Herstellerinteressen unabhängige Maßband der BZgA namens „Kondometer“ erleichtert die Suche nach dem passenden Kondom. Gleichzeitig ist es eine Hilfestellung für Jungen und Männer, um Kondome sicherer anwenden zu können bzw. um eine Orientierung hinsichtlich der Vielfalt an Größen und Formen von Kondomen zu bieten. Ebenso ist die Intention, die Aufmerksamkeit und das Wissen für das Thema Passform von Kondomen zu erhöhen, mit dem Kondometer verknüpft.

Mit dem Maßband kann zunächst der Penisumfang gemessen werden. Mit einem Blick kann man dann die Empfehlung der zum jeweiligen Penisumfang am besten passende Kondombreite ermitteln. Mit einer abgestuften Farbskala werden als Orientierungshilfe entweder kleinere Kondome, die Standardgröße oder die größeren empfohlen. Das Kondometer ist Teil der Aufklärungsbroschüren „mach´s mit… Kondom!“ und „Sichergehn. Verhütung für sie und ihn“ der BZgA. Zusätzlich gibt es dieses Maßband als praktisches „Lineal“

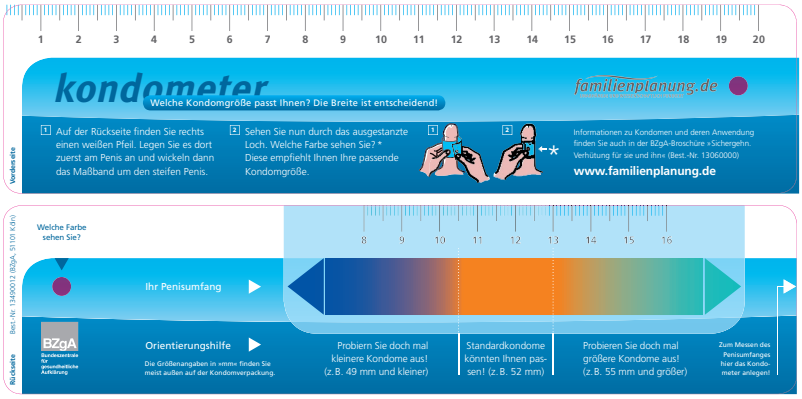


Abb. 2: Das Kondometer für Erwachsene (BZgA).

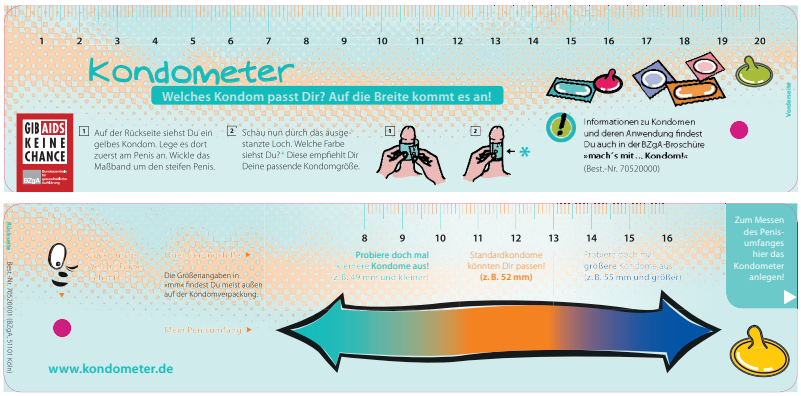


Abb. 3: Das Kondometer für Jugendliche (BZgA).

aus flexiblem Kunststoff, das kostenfrei bei der BZgA bestellt werden kann. Um sowohl männliche Jugendliche wie auch erwachsene Männer anzusprechen, hat die BZgA zwei Versionen des Kondometers erstellt, die sich altersgruppenspezifisch in Layout und Ansprache unterscheiden (**Abb. 2 und 3**).

Unter **www.kondometer.de** gibt es eine Online-Version des Kondometers. Hier können die vermessenen Penis-Daten direkt eingegeben werden.

Weiterführende Informationen zur richtigen Anwendung von Kondomen finden sich auf **www.familienplanung.de** und **www.machsmit.de**. ◀

Quellen:
[1] Bravo Studie, 2008. Mit 12.970 teilnehmenden BRAVO.de-Usern zwischen 13-20 Jahren. Selbstmessung und Zusendung der Daten.
[2] Pro Familia Studie (2001): Penis-Mess-Aktion von pro familia NRW und der Universitätsklinik Essen.
[3] Dillon BE, Chama NB and Honig SC. 2008. Int J Impot Res. 20:519-529.
[4] BZgA, 2012. Aids im öffentlichen Bewusstsein der Bundesrepublik Deutschland 2011.
[5] BZgA, 2011. Verhütungsverhalten Erwachsener.
[6] BZgA, 2010. Jugendsexualität.

Verfasser: Michael Eckert, M.A., Referent im Referat Prävention von HIV/AIDS und anderen sexuell übertragbaren Infektionen (STI) der BZgA, Köln, michael.eckert@bzga.de

urologen.info
11. Jahrgang 2013
www.andrologen.info
www.urologen-infoportal.de

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
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 Doehn
PD Dr. med. Andreas Eisenhardt
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. Detlef 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 Mediadaten 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@andrologen.info

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

ISSN: 1611-8790

Anzeige