

urologen.info

Ausgabe 5 • Oktober 2013 • 11. Jahrgang

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Lokale Therapie des Prostatakarzinoms – Entwicklungen und Trends

Expression urinärer Proteine im Blasen-tumorgewebe

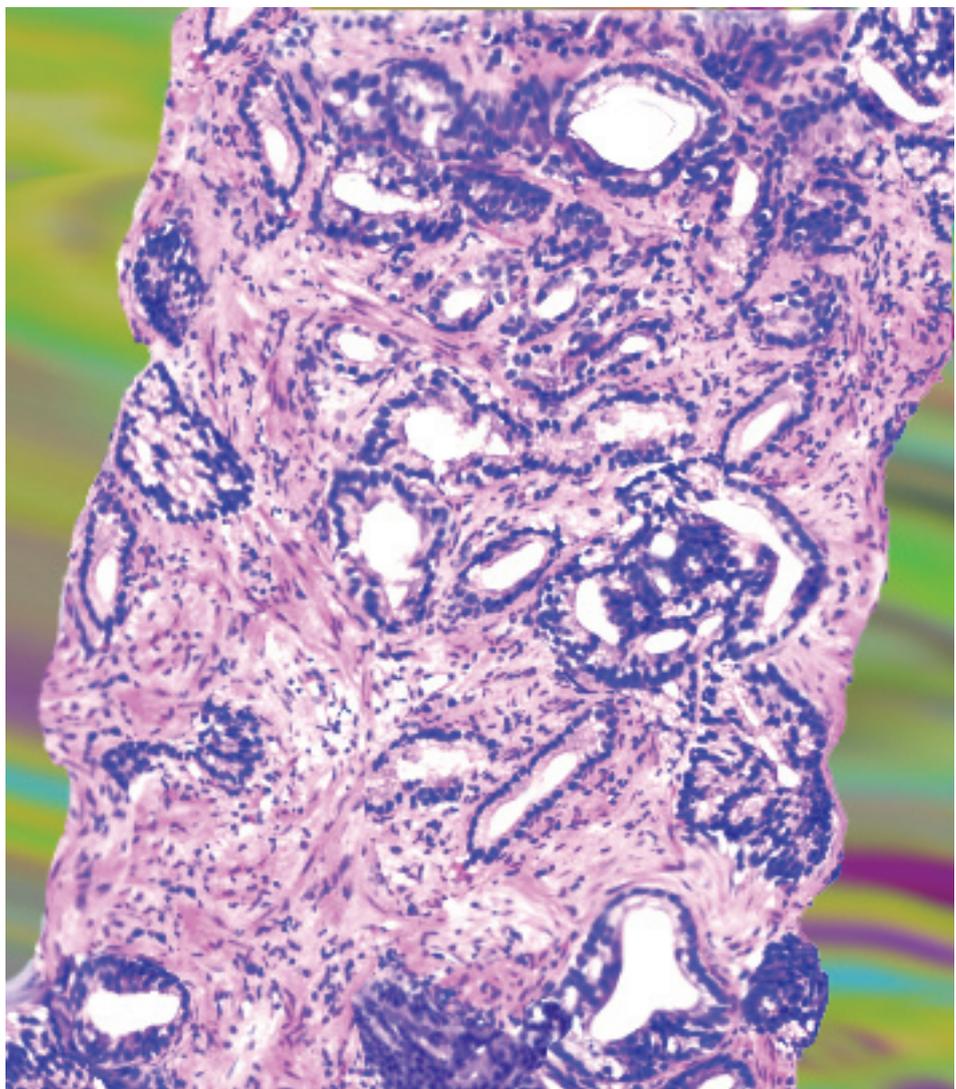
mRCC:
Skelettmuskeldichte als Prognosefaktor bei zielgerichteten Therapien

Andrologie

Testosteronmangel über PSA-Spiegel bestimmen?

Andropause

Mit Recht an Ihrer Seite
Männermedizin: Kasse oder privat?



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

MANN
LEVITRA®
Tadalafil

Anzeige

URO-ONKOLOGIE

- 148_Lokale Therapie des Prostatakarzinoms – Entwicklungen und Trends
- 150_Active Surveillance bei Prostatakrebs:
Auswirkung wiederholter Biopsien auf erektile Funktion
- 150_Adjuvante Strahlentherapie versus Wait-and-see-Strategie
nach radikaler Prostatektomie
- 152_Langfristige Überlebensdauer der PCPT-Teilnehmer
- 152_Serumandrogene als prognostische Biomarker bei CRPC
- 155_Prostatakarzinom: Leitlinien-Update
- 155_Neues Internetportal zur Active Surveillance
- 156_Prostatakrebs: Erbgutanalyse der Risikogene
- 156_Prostatakrebsforschung: Rolle der Östrogenrezeptoren
- 157_DGU-Kongress: Appell zum differenzierten Einsatz des PSA-Testes
- 157_PROBASE-Studie: Optimierung des PSA-Screenings
- 158_Molekulare Marker als Prädiktoren für Rezidiv und Überleben
nach radikaler Zystektomie
- 158_Expression urinärer Proteine im Blasenmorgewebe
- 160_Telomerase-Mutation macht Blasenkrebs aggressiv
- 160_Wie viel Behandlung brauchen ältere Krebspatienten?
- 162_COMPARZ-Studiendaten aus klinischer Sicht
Interview mit Prof. Christian Doehn
- 163_mRCC: Temsirolimus in der täglichen klinischen Praxis
- 163_Skelettmuskeldichte als Prognosefaktor bei zielgerichteten Therapien

UROLOGIE

- 164_Fallbericht: Ein retrosymphysäres Ganglions

ANDROLOGIE

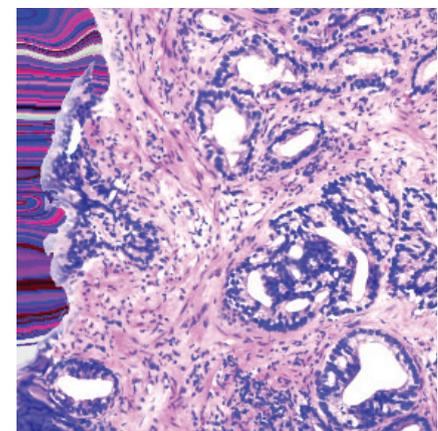
- 166_Testosteronmangel über PSA-Spiegel identifizieren?
- 168_Welche Männer fallen vornehmlich der „Andropause“ anheim?
- 170_ED-Therapie bei Diabetikern: Welche Rolle spielt Tropomyosin?
- 171_Gestörte Fruchtbarkeit: Epigenetische Marker für Routinetests
- 171_Saure Zuckerkette schützt Spermien
- 172_Mit Recht an Ihrer Seite
Männermedizin: Kasse oder privat?
- 174_DGU-Kongress / European Cancer Congress 2013
Berichte/Meldungen/Pharmainformationen
- 179_Impressum



Berichte vom 65. DGU-Kongress



164_Kommt äußerst selten vor:
Retrosymphysäres Ganglion.



Titelbild: Prostatabiopsie.

Editorial

Lokale Therapie des Prostatakarzinoms – Entwicklungen und Trends

In der lokalen Therapie des Prostatakarzinoms kamen in den letzten 20 Jahren im Wesentlichen drei Behandlungsstrategien zum Einsatz:

1. Die radikale Prostatektomie, insbesondere für die niedrigen und mittleren Risikogruppen,
2. Die externe Radiatio (oft kombiniert mit einer Androgendeprivation) insbesondere für Hochrisikopatienten und
3. Die Brachytherapie als Option für das Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil.

Bei allen Einschränkungen in der Vergleichbarkeit von den Behandlungserfolgen ließen sich wesentliche Unterschiede in den drei genannten Behandlungsverfahren in Studien nicht eindeutig verifizieren, so dass alle drei Behandlungsformen Einzug in die Leitlinien gefunden haben. Insbesondere im letzten Jahrzehnt kam zusätzlich die aktive Überwachung (Active Surveillance) als zusätzliche Option für Patienten mit low risk Karzinomen hinzu. Das therapeutische Vorgehen für den jeweiligen Patienten soll in einem Beratungsgespräch zwischen dem behandelnden Arzt und dem Patienten, oft in einem multidisziplinären Ansatz und im Rahmen eines Zweit- oder Mehrmeinungsgesprächs festgelegt werden.

Durch neue lokale Behandlungsmöglichkeiten sowie durch verbesserte diagnostische Maßnahmen und bessere Einschätzungen von Risikoprofilen stehen Patienten und Ärzten

in den letzten Jahren zunehmend weitere Optionen zur Verfügung. Für die nächsten Jahre ist daher eine Änderung der bisherigen Vorgehensweisen zu erwarten.

Multimodale Behandlungskonzepte

Die strenge Trennung in strahlentherapeutische vs. operative Behandlungswege weicht in den letzten Jahren zunehmend auf. So lässt sich zum einen für die adjuvante Bestrahlung des Prostatabettes nach einer radikalen Prostatektomie eine Individualisierung der Vorgehensweise erkennen. Die früher häufig „standardmäßig“ durchgeführte adjuvante Radiatio bei extraprostatischer Tumorausbreitung trotz R0 Resektion sollte besser bezogen auf die jeweilige Situation (Tumolvolumen und Aggressivitätsgrad) betrachtet werden. Die radioonkologische Beratung sollte die Vor- und Nachteile einer adjuvanten Radiatio gegen eine mögliche Salvage-Radiatio abwägen. Patienten mit einem niedrigen oder mittleren Aggressivitätsgrad und geringem Tumolvolumen sowie höherem Patientenalter profitieren von einer adjuvanten Radiatio häufig nicht. Die Indikation kann folglich zurückhaltend gestellt werden.

Durch die besseren Kenntnisse der chirurgischen Anatomie mit den konsekutiv besseren postoperativen funktionellen Resultaten kann die radikale Prostatektomie auch primär im Rahmen eines multimodalen

Behandlungskonzeptes bei klinisch lokal fortgeschrittenen Tumorsituationen erwogen werden. Interdisziplinäre Kooperationen zwischen dem Urologen und dem Radioonkologen stellen hierbei eine wesentliche Säule des patientenoptimierten Vorgehens dar. Durch die primäre radikale Prostatektomie lassen sich die von den Patienten unangenehmen lokalen Problematiken wie obstruktive Miktionsstörungen oder Harntransportstörungen im Bereich des oberen Harntraktes oft verhindern. Durch die geplante postoperative adjuvante Radiatio bei Samenblasen- oder Blaseninfiltration lassen sich die lokalen Tumorergebnisse bei adäquatem Nebenwirkungsprofil weiter verbessern.

Auch lässt sich die Meinung, dass sich eine Salvage-Prostatektomie nach externer Radiatio oder Brachytherapie nicht oder nur mit sehr hohem Nebenwirkungsprofil durchführen lässt, nicht generell aufrechterhalten. In erfahrenen Händen lassen sich vorbehandelte Patienten technisch gut operieren, die intra- und perioperativen Komplikationen unterscheiden sich hierbei nicht wesentlich von denen nicht vorbehandelter Patienten. Im Rahmen der radikalen Salvage-Prostatektomie sind jedoch die Kontinenzergebnisse, insbesondere bei älteren Patienten, schlechter vorhersehbar als bei der primären radikalen Prostatektomie. Bei jüngeren Patienten sollte aber eine operative Vorgehensweise bei lokalem Rezidiv nach Radiatio als einzige verbleibende kurative Maßnahme vor einer Hormontherapie im-

mer mit dem Patienten diskutiert werden. Im Rahmen von Protokollen (z.B. HELP) kann auch die HIFU Therapie nach Radiatio als Option erwogen werden.

Aktive Überwachung für mehr Patienten?

Die Active Surveillance für den Niedrigrisikobereich ist in der S3-Leitlinie fester Bestandteil eines Beratungskonzeptes. In anderen Ländern werden zunehmend auch Patienten mit mittlerem Risikoprofil in Active Surveillance Protokolle eingeschlossen. In der Überarbeitung der aktuellen S3-Leitlinie ist eine solche Entwicklung auch für Deutschland zu erwarten. Trotz der unvermindert bestehenden Unsicherheit über eine korrekte Einschätzung des Risikoprofils (Aggressivitäts-Upgrading im radikalen Prostatektomiepräparat zwischen 25 und 40 %) wird die Bedeutung der aktiven Überwachung in den nächsten Jahren zunehmen. Wahrscheinlich kann die multiparametrische MRT der Prostata einen Pfeiler in der Selektion und Überwachung der eingeschlossenen Patienten übernehmen.

Roboter-assistierte radikale Prostatektomie oder offene radikale Prostatektomie?

Die roboter-assistierte Prostatektomie ist in den letzten Jahren zum festen Bestandteil der therapeutischen Optionen in der lokalen Therapie des Prostatakarzinoms geworden. In vielen Ländern stellt die roboter-assistierte radikale Prostatektomie das Standardverfahren dar. Auch in Deutschland hat sich, insbesondere mit Beginn dieses Jahrzehnts, der Einsatz der roboter-assistierten radikalen Prostatektomie deutlich weiter verbreitet. Diese Entwicklung wird in den nächsten Jahren weiter anhalten, die Vorteile des minimal-invasiven Vorgehens mit geringerem Blutverlust, schnelleren Rekonvaleszenzzeiten, schnelle-

rer Rückkehr zur normalen Aktivität, geringerem postoperativen Schmerzmittelbedarf und kürzerer Krankenhausaufenthalt sind im Wesentlichen unbestritten. Mehrere Arbeitsgruppen konnten zwischenzeitlich auch die um bis zu 90 % reduzierte Notwendigkeit zur kurzfristigen erneuten stationären Behandlung nach roboter-assistierter radikaler Prostatektomie im Vergleich zur offenen radikalen Prostatektomie nachweisen. Bei vergleichbaren onkologischen Resultaten konnten zudem Metaanalysen im letzten Jahr Vorteile für die funktionellen Aspekte Kontinenz und Potenz für roboter-assistiert operierte Patienten belegen.

Entscheidend für gute peri- und postoperative Resultate im Rahmen roboter-assistierter Vorgehensweisen ist jedoch zweifelsfrei nicht nur die Verfügbarkeit der Technik, sondern der Einsatz in erfahrenen Zentren. Roboter-assistierte Chirurgie ist Hightech-Medizin, der Einsatz der Technik erfordert zusätzliche Kenntnisse des gesamten Teams über die Anwendung des Verfahrens. Zusätzlich müssen den non technical skills der Teammitglieder besondere Beachtung geschenkt werden. Teamtraining und Erfassung und Aufarbeitung von Beinahefehlern müssen Teil des Qualitätskonzeptes sein. Feste Teamstrukturen von Operateur über Assistenz bis hin zu Pflegekräften sind daher zwingend erforderlich. Auch in der Ausbildung von neuen Konsolenchirurgen oder anderen Teammitgliedern ändern sich die Notwendigkeiten. Die strukturierte Ausbildung der Zukunft wird sich an definierten Kenngrößen messen lassen müssen. Entsprechende erste Ausbildungsmodule sind sowohl auf europäischer als auf nationaler Ebene entwickelt und kommen in diesem Jahr erstmals zum Einsatz. Hierdurch werden sich die Lernkurven positiv beeinflussen und schneller sichere operative Ergebnisse im Sinne des Patienten erzielen lassen.



Dr. med.
Jörn H. Witt
(Gronau)
Chefarzt der
Urologie,
St. Antonius
Krankenhaus

Zusammenfassung

Die lokale Therapie des Prostatakarzinoms wird in den nächsten Jahren einen Wandel erfahren. Die Active Surveillance wird an Stellenwert zunehmen. Bessere Möglichkeiten der Risikoeinschätzung unter der Überwachung sind in der Entwicklung und werden helfen die richtigen Patienten diesem Behandlungsarm zuzuführen. Wie bei anderen Tumorentitäten werden die multimodalen Behandlungskonzepte an Bedeutung gewinnen. Die einfache Trennung zwischen lokalisiertem und damit kurativ behandelbarem Tumor zu dem systemischen Tumor wird sich mit großer Wahrscheinlichkeit nicht aufrechterhalten lassen, so dass interdisziplinäre Behandlungskonzepte eine zunehmende Bedeutung erhalten. Der Urologe sollte hierbei unbedingt als primärer Ansprechpartner und Koordinator für den Patienten tätig werden. Die operative Therapie des Prostatakarzinoms wird weiter fester Bestandteil in der Behandlung des Prostatakarzinoms bleiben, insbesondere die roboter-assistierte radikale Prostatektomie mit ihren zahlreichen, zum Teil noch in der Entwicklung befindlichen, Optionen wird weiter an Bedeutung gewinnen. ◀

Dr. med. Jörn H. Witt, Gronau

Klinik für Urologie, Kinderurologie und Urologische Onkologie, Prostatezentrum Nordwest, St. Antonius-Hospital, Chefarzt Dr. med. J.H. Witt, Möllenberg 22, 48599 Gronau

Active Surveillance bei lokalisiertem Prostatakrebs

Schema der Kontrollbiopsien und PSA-Dichte als Prädiktoren für pathologische Progression

In der Ära des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) werden vermehrt Prostatakarzinome (PCa) entdeckt, die nach D'Amico-Kriterien als mit niedrigem Risiko behaftet einzustufen sind. Den Patienten mit einem low-risk-PCa wird heute zunehmend auch Active Surveillance (AS) als Behandlungsstrategie angeboten. Diesbezüglich kommt der verbesserten Risikoeinschätzung für die Aufnahme in ein AS-Programm und die Überwachungsintensität – wie z.B. die Häufigkeit von Kontrollbiopsien – eine wichtige Rolle zu. Hierfür sollte der Zusammenhang zwischen klinischen und Biopsiecharakteristika bei Männern in einem AS-Programm bestimmt werden.

Von 465 rekrutierten Männern (mittleres Alter: 62 Jahre) mit einem medianen PSA-Wert von 5,1 ng/ml bei der Prostatakrebsdiagnose, die median 51 Monate nachbeobachtet wurden, hatten 108 (23 %) eine negative und 357 eine positive (davon 95 progressiv) Zweitbiopsie. Von den Patienten mit negativen Zweit- und Drittbiopsien unterzogen sich 30 Männer einer vierten Biopsie. Nur bei einem von ihnen war die Krankheit progredient.

Bei 184 von 262 Männern mit einer positiven Zweitbiopsie wurde eine Drittbiopsie durchgeführt. In 33 Fällen war diese negativ. Aus dieser Gruppe unterzogen sich noch 23 einer vierten Biopsie, wobei die Krankheit bei zwei Männern progredient war.

Die Zweitbiopsie zeigte bei 95 Männern ein progredientes Krankheitsverhalten. Bei 23 dieser Patienten erfolgte eine Drittbiopsie, die in 14 Fällen die Krankheitsprogression bestätigte.

Eine negative (bestätigende) Zweitbiopsie und die PSA-Dichte standen unabhängig im Zusammenhang mit dem Progressionsrisiko nach drei Jahren unter Active Surveillance.

Patienten mit negativen Zweit und Drittbiopsien haben nur ein minimales Progressionsrisiko, so dass bei ihnen unter Umständen ein weniger intensives Überwachungsprogramm ins Auge gefasst werden könnte.

Eine negative Zweitbiopsie stand im Zusammenhang mit einem deutlich verringerten Progressionsrisiko (Odds Ratio [OR]: 0,28). Hingegen erwies sich eine höhere PSA-Dichte nach drei Jahren mit einem signifikanten erhöhten Progressionsrisiko behaftet (OR: 2,35). *Red. ◀*

Cary KC, Cowan JE, Sanford M, et al. 2013. Predictors of pathologic progression on biopsy among men on active surveillance for localized prostate cancer: the value of the pattern of surveillance biopsies. *Eur Urol* [Epub ahead of print].

Einfluss der Pathologie-Nachprüfung bei pT3-PCa:

Adjuvante Strahlentherapie versus Wait-and-see-Strategie nach radikaler Prostatektomie

Für Patienten stehen nach der radikalen Prostatektomie (RP) bei einem pT3-Prostatakarzinom (PCa) mit oder ohne positive Schnittränder zwei Behandlungsoptionen zur Wahl: Unmittelbare Bestrahlung des inneren Wundbetts und Wait-and-see-Strategie. In der aktuellen Untersuchung wurde der Einfluss einer Pathologie-Nachprüfung auf die Risikoeinschätzung bestimmt, um sie prospektiv in die Analyse einzubeziehen.

In einer randomisierten Prüfung mit 385 PCa-Patienten (pT3, N0) aus 22 deutschen Instituten wurde von zwei in urogenitaler Pathologie versierten Pathologen eine Nachprüfung bei 85 % der RP-Gewebeproben durchgeführt.

Die Invasion der Samenbläschen (pT3c: 91 %), positive Schnittränder (84 %) und die extraprostatistische Tumorausdehnung (pT3a/b: 75 %) wurde von den lokalen Pathologen und der Pathologie-Überprüfung in passabler Übereinstimmung beurteilt. Positive Schnittränder nahmen bei der Überprüfung von 62,5 % auf 69,4 %

zu. Beim Gleason Score war die Einhelligkeit mit 47 % deutlich geringer. Hierbei resultierte eine Verschiebung zum Gleason Score 7.

Die Pathologie-Nachprüfung hatte in der multivariaten Analyse einen erheblichen Einfluss auf die Bewertung des prognostischen Faktors. Dabei wurden anders als von den lokalen Pathologen zwei weitere Risikofaktoren identifiziert: Gleason Score >6 und insbesondere positive Schnittränder. Die betroffenen Patienten profitierten am meisten von einer Strahlentherapie. Patienten mit positiven Schnitträndern wie-

In der täglichen Praxis empfiehlt es sich, insbesondere bei Hochrisiko-Patienten nach radikaler Prostatektomie eine Zweitbegutachtung durch einen in urogenitaler Pathologie erfahrenen Pathologen einzuholen.

Insbesondere Phase-III-Studien zur postoperativen Therapie von Prostatakrebs sollten mit einer Überprüfung der Pathologie durchgeführt werden. Diese ist immer dann sinnvoll, wenn über die Meinung zur adjuvanten Strahlentherapie keine Einigkeit herrscht.

sen mit und ohne adjuvante Strahlentherapie den Trend zu einer verschlechterten Prognose für progressionsfreies Überleben auf. *Red. ◀*

Botke D, Golz R, Störkel S, et al. 2013. Phase 3 study of adjuvant radiotherapy versus wait and see in pT3 prostate cancer: impact of pathology review on analysis. *Eur Urol* 64:193-198.

Langfristige Überlebensdauer der Teilnehmer an der Prostate Cancer Prevention Trial

In der Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) war ein verringertes Risiko für Prostatakrebs bei den Männern der Finasterid-Gruppe registriert worden. Andererseits war bei ihnen ein erhöhter Anteil an schlecht differenzierten Prostatakarzinomen festgestellt worden. Aktuell wurden Daten einer bis zu 18-jährigen Nachverfolgung aller Teilnehmer einschließlich derer mit einem diagnostizierten Prostatakarzinom publiziert.

Die langfristige Nachbeobachtungsstudie der PCPT wurde im Jahr 2005 zwei Jahre nach deren Erstveröffentlichung gestartet. Das mediane

Alter der Überlebenden betrug zu diesem Zeitpunkt 78,7 Jahre.

Bei 989 von 9 423 Männern in der Finasterid-Gruppe und bei 1 412 von 9 457 Männern in der Placebo Gruppe war Prostatakrebs diagnostiziert worden. Das 15-Jahresüberlebensrate betrug in der Finasterid-Gruppe 78,2 % und in der Placebo-Gruppe 78,2 %.

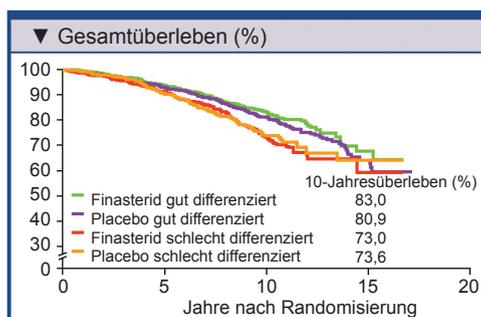
Die 10-Jahresüberlebensrate für Patienten mit gut differenziertem Prostatakarzinom betrug in der Finasterid- und Placebo-Gruppe 83 % bzw. 80,9 %. Bei schlecht differenziertem Prostatakarzinom waren es 73,0 % bzw. 73,6 % (Abb.).

Nach 18-jährigem Follow-up der Teilnehmer des Prostate Cancer Prevention Trial wurde kein signifikanter Unterschied des Anteils der Gesamtüberlebenden in der Finasterid- und der Placebo-Gruppe wie auch des Überlebens der Männer mit Prostatakrebs ermittelt.

Wenn die Analyse auf die Untergruppe der Männer beschränkt wurde, bei denen das Prostatakrebs bereits zum Zeitpunkt der Erstveröffentlichung diagnostiziert worden war, blieben die Ergebnisse unverändert. Es wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich des Mortalitätsrisikos aufgrund schlechter Tumordifferenzierung zwischen beiden Gruppen ermittelt.

Red. ◀

Thompson Jr IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. 2013. Long-term survival of participants in the Prostate Cancer Prevention Trial. N Engl J Med 369: 603-610.



Kastrationsresistenter Prostatakrebs

Serumandrogene als prognostische Biomarker

Ein höherer Baseline-Spiegel an Testosteron wie auch den Vorläuferhormonen Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS) und Androstendion im Serum könnten helfen, Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakrebs (CRPC) zu identifizieren, deren Tumorwachstum vermehrt von Androgenen abhängig ist. Zur Prüfung dieser Hypothese wurde eine retrospektive Analyse der COU-AA-301-Studie durchgeführt und der Bezug von Baseline-Testosteronspiegel und Gesamtüberleben untersucht.

In der Phase-III-Studie COU-AA-301 wurde der Überlebensbenefit von Abirateron plus Prednison bei zuvor mit Docetaxel behandelten CRPC-Patienten

analysiert. Die 1 195 rekrutierten Patienten wurden randomisiert im Verhältnis 2:1 auf einen Abirateron-plus-Prednison-Arm und einen Prednison-Arm verteilt. Die Baseline-Spiegel von Testosteron, DHEAS und Androstendion wurden mittels ultrasensitiver Flüssig-Flüssig-Extraktion oder Protein-Präzipitation und zweidimensionaler Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung bestimmt.

Die mediane Überlebenszeit nahm von der Quartile mit der niedrigsten Testosteronkonzentration zur Quartile mit der höchsten Testosteronkonzentration zu (Abb.). Ähnliche Ergebnisse wurden für DHEAS und

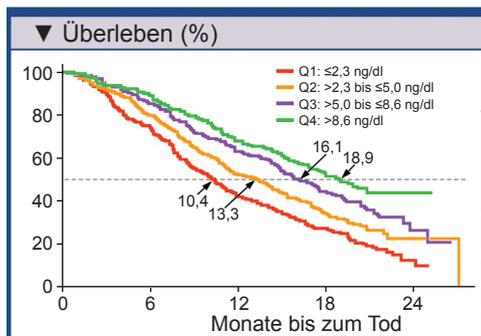
Die Bestimmung des Baseline-Serumtestosterons mit ultrasensitiven Techniken dient der Prognose für Gesamtüberleben bei Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakrebs.

Die Ergebnisse stehen ferner im Einklang mit der Hypothese, dass die Progression von Prostatakarzinomen in einem Milieu mit sehr geringer Testosteronkonzentration auf einen aggressiveren Tumortyp hinweist als Tumorformen, die stärker von der Stimulierung durch zirkulierende Androgene abhängen.

Androstendion registriert. Die längste mediane Überlebenszeit erreichten Patienten mit einem Baseline-Testosteronspiegel oberhalb des Medians, die mit Abirateron behandelt wurden.

Red. ◀

Ryan CJ, Molina A, Li J, et al. 2013. Serum androgens as prognostic biomarkers in castration-resistant prostate cancer: results from an analysis of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 31:2791-2798.



Prostatakarzinom: Leitlinien-Update

Die Aktualisierung der DGU-S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom (PCa) wird einige Änderungen beinhalten, insbesondere in Bezug auf Früherkennung, histopathologische Diagnostik und neue Therapien, berichtete Prof. Manfred Wirth (Dresden).

Früherkennung mittels PSA-Test: Das Mindestalter, ab dem Männer über die Möglichkeit einer Früherkennung informiert werden sollen, wird auf 45 Jahre angehoben. Männern mit erhöhtem Risiko für PCa soll die Möglichkeit der Früherkennung schon fünf Jahre früher angeboten werden. Viel Wert wird auf die umfassende Aufklärung der Patienten, insbesondere auch über mögliche negativen Folgen des Screenings gelegt.

Der PSA-Test: Die Bestimmung des PSA-Wertes „soll“ nunmehr früherkennungswilligen Männern angeboten werden und erreicht somit in der Leitlinienterminologie Standardstatus. Die digitale rektale Untersuchung sollte zusätzlich angeboten werden. „Die Evidenz für einen Nutzen der DRU reicht nicht aus, um sie

generell empfehlen zu können“, heißt es in der Leitlinie.

PSA-Früherkennungsuntersuchung: Die aktualisierte Leitlinie empfiehlt bei Männern mit einem PSA-Ausgangswert <1 ng/ml ein Testintervall von vier Jahren, bei 1–2 ng/ml alle zwei Jahre und bei >2 ng/ml einen PSA-Test jedes Jahr.

Für Männer über 70 Jahre und PSA <1 ng/ml wird eine weitere PSA-gestützte Früherkennung nicht empfohlen.

Im Konsens mit den Pathologen soll unnötige Diagnostik eingeschränkt werden: Immunhistochemie und Zytometrie zur Prognoseabschätzung in der Routinediagnostik und keine Immunhistochemie in konventionell-morphologisch eindeutigen Fällen. Beim Einsenden von Präparaten sollen die Urologen zusätzlich zur PT2-Unterklassifikation die Tumorgroße angeben, außerdem sollen dem Pathologen die Gesamtzahl und die Zahl der befallenen Lymphknoten sowie der Durchmesser der größten Metastase angegeben werden.

Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC): Bei

asymptomatischer oder gering symptomatischer und progredienter Erkrankung empfehlen die Experten neben Abirateron und Docetaxel auch Sipuleucel-T. Dabei „sollte“ Abirateron als Erstlinientherapie empfohlen werden, während für die beiden anderen nur eine „Kann“-Empfehlung in der Leitlinie steht.

In der Erstlinientherapie im symptomatischen Stadium mit ossärer Metastasierung wird auch Radium-223 berücksichtigt, welches am 20.09.13 vom Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) in Europa die Empfehlung zur Zulassung erhalten hatte.

Für die Situation nach Chemotherapie werden neben Abirateron und Cabazitaxel auch das kürzlich zugelassene Enzalutamid sowie Radium-223 aufgenommen, gegebenenfalls in Kombination mit Bisphosphonaten oder Denosumab.

Neu in der PCa-Leitlinie ist das geriatrische Assessment, das als hilfreich zur Entscheidungsfindung vor einer tumorspezifischen Therapie bezeichnet wird.

Red. ◀

Prostatakarzinom

Neues Internetportal zur Active Surveillance

Bereits im September zum DGU-Kongress stellte die Stiftung Männergesundheit eine Website zum Thema Active Surveillance (AS) mit umfassenden Informationen für Laien- und Fachkreise ins Netz.

Bei Prostatakarzinomen mit niedrigem Progressionsrisiko sollte vor allem die aktive Überwachung (Active Surveillance) neben Operation und Bestrahlung als Therapiestrategie angeboten werden. Bei Active Surveillance wird eine Behandlung so lange zurückgestellt, bis sich Hinweise auf eine Progression zeigen. Als Kriterien für die AS gelten allgemein cT ≤2 (alle T2), PSA ≤10 ng, Gleason Score ≤6, außerdem ≤2 positive Zylinder. Einige Zentren bzw.

Studien berücksichtigen auch die PSA-Dichte <0,2 ng/ml/ccm als Einschlusskriterium. Dass AS unter Alltagsbedingungen praktiziert werden kann, zeigt die HAROW-Studie, deren vorläufige Ergebnisse im Frühjahr 2014 bekannt gegeben werden.

Active Surveillance hat als Therapie-strategie ihre Berechtigung, zumal sie vor den Auswirkungen einer Übertherapie schützt. Trotzdem wird sie aber in der bisherigen Versorgungsrealität kaum berücksichtigt. Die Gründe sind vielfältig und reichen von unzureichender Information (möglicherweise auch des Fachkreises, aber sicher der Öffentlichkeit), Ängsten (Patienten möchten möglichst schnell tumorfrei sein) bis hin zu

einer nicht adäquaten Vergütung. Die Stiftung Männergesundheit hat einige dieser Lücken erkannt und bietet eine Plattform zum Thema Active Surveillance an. Sie stellt umfassende Informationen zur AS für Laien- und Fachkreise zur Verfügung. Darüber hinaus können Betroffene in einem passwortgeschützten Forum („AS-Group“) ihre Erfahrungen austauschen und Gleichgesinnte finden. Weitere Schritte (Initialisierung von Selbsthilfegruppe, Erstellung eines Patientenaufklärungsbogens) sind geplant.

Die Website ist abrufbar unter:
<http://www.as-bei-prostatakrebs.de/>

Stiftung Männergesundheit

Prostatakrebs: Erbgutanalyse der Risikogene

Früherkennung bei erblichem Prostatakrebs verbessern

Prostatakrebs ist zu einem beträchtlichen Teil erblich bedingt. Ursache für diese Tumoren können schädliche Erbgutveränderungen sein, die von den Eltern an ihre Kinder weitergegeben werden. Jedoch sind bisher keine dieser sogenannten Hochrisikogene bekannt. Eine maßgeschneiderte Früherkennung für Männer, bei denen Prostatakrebs in der Familie gehäuft auftritt, ist daher nicht möglich. Forscher des Universitätsklinikums Ulm wollen nun mit Hilfe modernster Methoden der Erbgutanalyse diese Risikogene auffindig machen. Die Deutsche Krebshilfe fördert das Projekt mit 396 000 Euro.

Die Wissenschaftler um PD Dr. Christiane Maier (Ulm) haben in den vergangenen Jahren rund 400 Familien bundesweit erfasst, in denen gehäuft Prostatakrebs auftritt. Aus diesen

wählten sie 25 aus, die besonders schwer von der Erkrankung betroffen sind. Dazu zählen Familien mit besonders vielen oder früh erkrankten Angehörigen sowie Familien, in denen ungewöhnlich häufig aggressive Krankheitsverläufe zu beobachten sind.

Mit Hilfe eines neuartigen Verfahrens, der Exomsequenzierung, will das Team das Erbgut der betroffenen Personen nach verdächtigen Genen durchkämmen. „Die Exomsequenzierung ermöglicht es uns, nahezu alle der über 20 000 Gene eines Menschen nach krebsauslösenden Veränderungen abzusuchen“, erläutert Maier.

Verdächtige Gene werden dann mit den entsprechenden Genen der restlichen der 400 Familien verglichen. „Finden sich auch dort auffällige Erbgutveränderungen, welche in gesunden Menschen nicht vorkommen, so können wir davon ausgehen, dass es sich um Hochrisikogene handelt, die Prostatakrebs auslösen kön-

nen“, so Maier weiter. „Die Kenntnis solcher Krebsgene ermöglicht eine gezielte genetische Diagnostik.“ So sollen künftig Familienangehörige, die ein erhöhtes Risiko haben, an Prostatakrebs zu erkranken, identifiziert und engmaschig überwacht werden.

„Dieses Projekt hat zum Ziel, erstmals die genetischen Ursachen für erblichen Prostatakrebs zu finden und so den gefährdeten Männern neue Früherkennungsmöglichkeiten zu eröffnen“, sagt Gerd Nettekoven, Hauptgeschäftsführer der Deutschen Krebshilfe. „Wir hoffen, den Menschen, die ein hohes Risiko haben, an Prostatakrebs zu erkranken, in naher Zukunft ein ähnlich umfangreiches Früherkennungsprogramm anbieten zu können, wie es für familiären Brust-, Eierstock- und Darmkrebs bereits existiert.“

Red. ◀

Deutsche Krebshilfe

Prostatakrebsforschung: Einfluss der Östrogenrezeptoren auf den malignen Verlauf des Prostatakarzinoms

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) fördert ein Forschungsprojekt der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) zum fortgeschrittenen Prostatakarzinom mit 540 000 Euro über drei Jahre. Die Forschungsgruppe um PD Dr. rer. nat. Paul Thelen aus der Klinik für Urologie, PD Dr. rer. nat. Peter Burfeind vom Institut für Humanogenetik, Dr. Felix Bremmer vom Institut für Pathologie und Prof. Dr. rer. nat. Hubertus Jarry (AG Experimentelle Endokrinologie), sucht in ihrem Projekt „Einfluss der Östrogenrezeptoren auf den malignen Verlauf des Prostatakarzinoms dargestellt in neuen Östrogenrezeptor-knock-out- TRAMP-Modellen“ nach molekularen Therapieansätzen für das bisher unheilbare metastasierte Prostatakarzinom.

Hat der Prostatakrebs bereits Metastasen gebildet, wird er meistens medikamentös behandelt. Diese Therapie zielt vor allem darauf ab, die männlichen Wachstumshormone zu unterdrücken. Denn bei fast allen Patienten mit Prostatakarzinom wachsen die Tumorzellen hor-

monabhängig. Vor allem Androgene fördern das Tumorwachstum.

Bisher bekannt ist: Wird dem Prostatakrebs Testosteron entzogen, vermehrt er sich nicht mehr. Die Wirkung ist jedoch nur vorübergehend. Die bösartige Wucherung widersetzt sich dem Hormonentzug und es entstehen neue Tumorzellen, die für die gewählten Therapien unempfindlich sind. So wehrt sich der Tumor gegen den Hormonentzug mit einer Vielzahl an Ausweichmanövern und Resistenzmechanismen.

Die Arbeitsgruppe aus Urologie, Humanogenetik, Endokrinologie und Pathologie hat konkrete Vorstellungen von den molekularen Ausweichmanövern des Tumors. In vorangegangenen Forschungsprojekten haben sie einen Rezeptor für weibliche Hormone untersucht, der ein Gegenspieler für die bösartigen Androgen-Signale ist. Auch im männlichen Stoffwechsel und in der Prostata sind Östrogene vorhanden. Sie bremsen das Wachstum von Tumorzellen auf natürlichem Wege. Kommt

es zu einer Tumorerkrankung der Prostata, werden diese Östrogen-Rezeptoren jedoch beseitigt. Dies geschieht schon in einem frühen Stadium der Erkrankung.

In laufenden Projekten untersucht die Arbeitsgruppe jetzt in Modellen der Tumorerkrankung, in welchen Stadien der Einsatz des Östrogenrezeptors dem Prostatakrebs vorbeugen kann. Außerdem will man herausfinden, mit welchen östrogenartigen Wirkstoffen sich die bösartigen Signalwege von Androgenen beeinflussen lassen, ohne dass der Tumor Resistenzen gegen die Behandlung bilden kann.

„Die neuen, experimentellen Therapieansätze müssen nicht zwingend zu einer vollständigen Beseitigung des Tumors führen. Sie sollen aber bösartige Signalwege der Tumorzellen selektiv regulieren oder hinauszögern. Auf diesem Weg können die meisten Patienten mit Prostatakarzinom wertvolle Lebenszeit dazu gewinnen und sogar mit der Erkrankung ein normales Alter erreichen“, sagt Paul Thelen.

Red. ◀

Quelle: UMG

DGU-Kongress: Appell zum differenzierten Einsatz des PSA-Testes

Etwa 7 300 Urologen besuchten den diesjährigen Kongress der Deutschen Gesellschaft für Urologie. In mehr als 100 Einzelveranstaltungen standen Wissenschaftsaustausch zu Themen wie Harnsteinerkrankungen und die gutartige Vergrößerung der Prostata sowie Krebserkrankungen der Prostata, der Blase, der Nieren und der Hoden auf der Agenda. Die urologischen Krebserkrankungen machen rund ein Viertel aller Krebserkrankungen in Deutschland aus.

Das Thema Prostatakarzinom dominierte die DGU-Jahrestagung. Insbesondere die PSA-basierte Früherkennung wurde diskutiert. Die DGU positionierte sich klar: Gemäß der in Dresden vorgestellten Aktualisierung der S3-Behandlungsempfehlung zum Prostatakarzinom plädiert

die Fachgesellschaft nach derzeitigem Wissensstand, nicht für ein PSA-Massenscreening, sondern für einen differenzierten Einsatz des PSA-Testes. Für Männer heißt das, sich ab 45 Jahren zunächst ausführlich über die Früherkennungsuntersuchungen zu informieren, um sich im Anschluss bewusst dafür oder dagegen entscheiden zu können. Aufklärung für jedermann soll ein neuer PSA-Flyer leisten, den die Fachgesellschaft zum Kongress herausgab und der demnächst in den Wartezimmern deutscher Urologen ausliegen wird.

Weitere Erkenntnisse mit Blick auf das persönliche Erkrankungsrisiko von Prostatakrebs erwarten Urologen von der sogenannten PROBASTE-Studie, die in Dresden präsentiert wurde. Diese große neue

Screening Studie prüft ab 2014 die risikoadaptierte Früherkennung in Deutschland und wird von der Deutschen Krebshilfe finanziert.

Personalisierte Krebstherapien und Ursachen für Resistenzen gegenüber Chemotherapien und neuen Behandlungsoptionen in der systemischen Therapie fortgeschrittener Tumore standen im Fokus urologischer Grundlagenforscher. Auch bei der Tumornachsorge geht es heute vermehrt um Differenzierung: Risikoadaptierte Nachsorge kann im Einzelfall weniger Strahlenbelastung bedeuten.

„Die Urologie ist auf dem Weg zu einer immer stärker individualisierten Medizin“, resümiert DGU-Präsident Prof. Dr. med. Michael Stöckle. *Red. ◀*

PROBASE-Studie: Optimierung des PSA-Screenings

Ziel der PROBASTE-Studie (Risk-adapted prostate cancer early detection study based on a „baseline“ PSA value in young men – a prospective multicenter randomized trial) ist eine Optimierung des Prostatakrebs-Screenings mithilfe des PSA-Werts. Sie untersucht die Hypothese, ob in Abhängigkeit von der Höhe eines einmalig bestimmten PSA-Werts im Alter von 45 Jahren ein risikoadaptiertes Vorgehen bei der Prostatakrebs-Vorsorge möglich ist, erläuterte Prof. Dr. Peter Albers (Düsseldorf) auf einer Pressekonzferenz in Dresden. Sie wurde als Nachfolgestudie der bereits publizierten großen europäischen Screening-Studie entwickelt und stellt aktuell die weltweit größte Studie ihrer Art dar.

Etablierung einer standardisierten, risikoadaptierten Prostatakrebs-Früherkennung

Mit dieser Studie soll untersucht werden, ob der erste PSA-Test im Alter von 45 Jahren erfolgen sollte oder ob ein Beginn des risikoadaptierten Screenings im Alter von 50 Jahren ausreicht. Die Studie soll zeigen,

dass Männer, die das risikoadaptierte PSA-Screening im Alter von 50 Jahren beginnen, bis zum Alter von 60 Jahren nicht häufiger ein metastasiertes Prostatakarzinom entwickeln als Männer, bei denen eine vergleichbare Vorsorge im Alter von 45 Jahren anfängt. Außerdem soll untersucht werden, ob der verzögerte Beginn des Screenings die Rate an unnötigen diagnostischen und therapeutischen Interventionen zukünftig deutlich reduzieren kann.

In die Studie sollen ab 2014 an vier Studienzentren bundesweit (Universitätsklinikum Düsseldorf, Heidelberg, München Klinikum rechts der Isar, Medizinische Hochschule Hannover) über einen Zeitraum von fünf Jahren insgesamt 50 000 Männer aufgenommen werden. Die gesunden 45 Jahre alten Teilnehmer werden über die Einwohnermeldeämter zur Studie eingeladen und im Verhältnis 1:1 randomisiert. Gruppe A erhält den ersten PSA-Test mit 45, Gruppe B mit 50 Jahren. Bei allen Studienteilnehmern wird das risikoadaptierte Screening angewendet, betonte Albers. Das heißt je nach PSA-Wert werden die Patienten unterschiedlich weiterbehandelt und nicht sofort eine Biopsie entnommen. Bei Männern mit ei-

nem Ausgangs-PSA-Wert <1,5 ng/ml werden weitere PSA-Tests nur im Abstand von fünf Jahren vorgenommen. Bei Männern mit einem PSA-Wert von 1,5-2,99 ng/ml, die ein höheres Erkrankungsrisiko haben, erfolgen die weiteren PSA-Messungen im Abstand von zwei Jahren. Sobald der PSA-Wert über 3 ng/ml liegt – zu Beginn oder in den Nachfolgetests – schließen sich weiterführende Untersuchungen an. Über 90 % der Männer, so die Schätzung der Studienleiter, werden voraussichtlich zur niedrigsten Risikogruppe gehören (d.h. 4 PSA-Tests bis zum 60. Lebensjahr wären bei ihnen ausreichend, um die Entstehung von Prostatakarzinom im Alter von >60 Jahren auszuschließen). Die Studie endet für die Teilnehmer im Alter von 60 Jahren. Der primäre Endpunkt ist die Häufigkeit eines bestätigten metastasierten Prostatakarzinoms im Alter von 60 Jahren, die nach der Hypothese der Forscher in Gruppe B nicht höher sein sollte als in Gruppe A. Würde sich diese Vermutung bestätigen, könnte die Prostatakarzinom-Vorsorge künftig zehn Jahre später beginnen. *Red. ◀*

Deutsche Krebshilfe

Urothelkarzinom der Harnblase

Molekulare Marker als Prädiktoren für Rezidiv und Überleben nach radikaler Zystektomie

Für Patienten mit schlecht differenziertem nicht muskelinvasivem und solchen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom der Harnblase bietet die radikale Zystektomie die beste Chance auf Heilung. Dennoch kommt es auch bei günstigen pathologischen Merkmalen in mehr als 25 % der Fälle innerhalb von fünf Jahren zu einem Rezidiv. Aktuell wurde prospektiv ermittelt, ob jene Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase, die trotz radikaler Zystektomie wahrscheinlich ein Rezidiv erleiden oder an der Krankheit versterben, mit einem Satz molekularer Biomarker verbessert identifiziert werden können.

Bei 216 Patienten wurden nach radikaler Zystektomie und Lymphadenektomie das Tumorprotein p53, der Zyklin-abhängige Kinase-Inhibitor 1 A (p21), der Zyklin-abhängige Kinase-Inhibitor 1 B (p27), durch den monoklonalen Antikörper Ki-67 identifiziertes Antigen (MKI67) und Zyklin E1 immunhistochemisch bestimmt. Von den molekularen Markern war die Expression von p53 in 54 %, von p21 in 26 %, von p27 in 46 %, von Zyklin E in 15 % und von Ki-67 in 75 % der Fälle verändert.

Das mediane Alter der Patienten (79 % Männer) betrug 70 Jahre. Als pathologische Stadien wurden pT0 (5 %), pT1 (35 %), pT2 (19 %), pT3 (29 %) und pT4 (13 %) ermittelt. Bei 64 Patienten mit einem medianen Follow-up von 20 Monaten kam es nach der radikalen Zystektomie zum Rezidiv.

In einem multivariablen Modell des Krankheitsrezidivs nach radikaler Zystektomie mit Korrekturen für das pathologische Stadium, den marginalen Status, die Lymphknoten-Involvierung und adju-

Molekulare Marker verbessern bei Patienten mit einem Urothelkarzinom der Harnblase nach radikaler Zystektomie die Vorhersage eines Rezidivs und der krankheitsspezifischen Sterblichkeit.

Mithilfe der Marker ließen sich unter Umständen Patienten erkennen, die von zusätzlichen Therapien und einer engmaschigeren Überwachung nach radikaler Zystektomie profitieren könnten.

vante perioperative Chemotherapie waren nur die lymphovaskuläre Infiltration (Hazard Ratio [HR]: 2,37) und die Anzahl veränderter Biomarker (HR: 1,83) unabhängige Prädiktoren der Rezidivierung. Gleiches galt für das krankheitsspezifische Überleben mit HRs von 2,8 bzw. 2,05.

Red. ◀

Lotan Y, Bagrodia A, Passoni N, et al. 2013. Prospective evaluation of a molecular marker panel for prediction of recurrence and cancer specific survival after radical cystectomy. Eur Urol 64:465-471.

Expression urinärer Proteine im Blasen-tumorgewebe bei Patienten mit Blasenkrebs

Im Urin von Patienten mit Harnblasenkrebs waren verschiedene Proteine in erhöhter Konzentration nachgewiesen worden (Lindén M, et al. 2012, Proteomics 12:135). Sofern ihr Ursprung verlässlich dem Tumorgewebe zugeordnet werden kann, könnten sie vorzugsweise als Diagnose- und Prognose-Marker für Harnblasenkrebs Verwendung finden.

In der aktuellen Studie wurden Urinproben von 16 Patienten mit Blasenkrebs und 26 Kontrollprobanden mit Western-Blots auf die Expressionsrate an Topoisomerase 2A (TOP2A) und Polymerase-I-Polypeptid E (POLR1E) analysiert. Anhand von Microarrays mit Blasengewebe von 344 Patienten mit Blasenkrebs wurden die Proteine Apolipoprotein E (APOE), Vorläufer der Fibrinogen- β -Kette (FGB), Leucin-reiches α 2-Glykoprotein 1 (LRG1), POLR1E, α 1-Antitrypsin (SERPINA1) und TOP2A immunhistochemisch sondiert.

Massenspektrometrie- und Western-Blot-Experimente hatten bereits gezeigt, dass

FGB, APOE, LRG1 und SERPINA1 im Urin von Patienten mit Blasenkrebs reichlicher vorkommen als im Urin von Kontrollen. Für POLR1E und TOP2A wurde das aktuell mit komplementärer Western-Blot-Technik ebenfalls festgestellt.

Die erhöhte Expression von APOE, FGB und POLR1E stand im Zusammenhang mit einem fortgeschrittenen Tumorstadium. Dagegen wiesen LRG1 und SERPINA1 keine Korrelation mit dem Tumorstadium auf. Patienten mit einem Ta- oder T1-Blasenkrebs, deren Tumor SERPINA1 exprimiert, blieben kürzere Zeit progressionsfrei als diejenigen deren Tumor kein SERPINA1 exprimiert. Von den anderen

Die in einer vorausgegangenen Untersuchung in erhöhter Konzentration im Urin von Harnblasen-Patienten nachgewiesenen Proteine Apolipoprotein E, Vorläufer der Fibrinogen- β -Kette, Leucin-reiches α 2-Glykoprotein, Polymerase-I-Polypeptid E, α 1-Antitrypsin und Topoisomerase 2A wurden in Gewebeproben von Harnblasentumoren exprimiert.

Proteinen stand keines im Zusammenhang mit der Tumorprogression. Die Expression der untersuchten Proteine korrelierte auch in keinerlei Weise mit dem Alter, dem Geschlecht, dem Differenzierungsgrad, dem Auftreten von Rezidiven sowie dem Gesamt- und krankheitsspezifischen Überleben.

Red. ◀

Lindén M, Segersten U, Runeson M, et al. 2013. Tumour expression of bladder cancer-associated urinary proteins. BJU Int 112:407-415.

Telomerase-Mutation macht Blasenkrebs aggressiv

Die Mutation im Telomerase-Promotor wurde bei 65 Prozent aller Blasenkrebs-Fälle entdeckt

Wissenschaftler aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum entdeckten bei 65 % aller Fälle von Blasenkrebs eine Erbgut-Veränderung, die zu übermäßiger Aktivität des „Unsterblichkeitsenzym“ Telomerase führt.

Die Mutation ist mit einem ungünstigen Verlauf der Erkrankung assoziiert. Dies gilt jedoch nicht, wenn die Patienten zusätzlich Träger einer bestimmten Genvariante sind.

Im Deutschen Krebsforschungszentrum hatten Wissenschaftler kürzlich beim bösartigen schwarzen Hautkrebs eine weit verbreitete Erbgutveränderung entdeckt. Die Mutation betrifft die als „Unsterblichkeitsenzym“ bezeichnete Telomerase. Um die Bedeutung dieser Erbgut-Veränderung bei anderen Krebsarten aufzuklären, analysierten die Forscher nun gemeinsam mit Kollegen vom schwedischen Karolinska-Institut das Tumorerbgut von 327 Blasenkrebs-Patienten. Bei 65 %

der Tumoren entdeckten sie die identische Veränderung.

Bei der Zellteilung schützt die Telomerase die Enden der Chromosomen vor dem Abbau und damit die Zelle vor Alterung und Tod. Durch die Mutation entsteht in der Schalterregion (Promotor) des Telomerase-Gens eine Bindungsstelle für Proteinfaktoren, die das Gen übermäßig aktivieren. Als Folge bilden die mutierten Zellen vermehrt Telomerase und erlangen dadurch quasi Unsterblichkeit.

Patienten, deren Tumorerbgut die Mutation enthält, hatten einen ungünstigeren Krankheitsverlauf und der Krebs kehrte nach Behandlung häufiger zurück. Dies galt aber nicht generell, sondern nur, wenn zusätzlich an einer anderen Stelle des Telomerase-Genschalters eine bestimmte „Schreibweise“ vorlag. Solche alternativen Schreibweisen an einzelnen Erbgut-Positionen werden als Polymorphismen bezeichnet.

Nur Patienten, mit der häufigeren, „normalen“ Schreibweise waren vom ungünstigen Effekt der Telomerase-Mutation betrof-

fen. Bei Trägern der selteneren, varianten Version machte sich der Effekt dagegen kaum bemerkbar. Die Forscher vermuten, dass die seltenere Schreibweise den aktivierenden Effekt auf die Telomerase wieder aufhebt.

Die Bedeutung der Telomerase für Krebszellen ist wiederum eine Chance, Blasenkrebs mit neuartigen Medikamenten zu behandeln. Wirkstoffe gegen die Telomerase sind bereits entwickelt, einige werden sogar schon in klinischen Studien der Phase III geprüft. Eine Blockade des Unsterblichkeitsenzym kann möglicherweise auch das Wachstum von Blasenkrebs bremsen. Außerdem sehen die Forscher in der Kombination aus Mutation und Genvariante einen vielversprechenden Biomarker, der den Verlauf der Erkrankung vorhersagt. *Red. ◀*

Rachakonda PS, Hosen I, de Verdier PJ et al. 2013. TERT promoter mutations in bladder cancer affect patient survival and disease recurrence through modification by a common polymorphism. PNAS 110: 17426-17431.

Wie viel Behandlung brauchen ältere Krebspatienten?

Internationale Experten fordern Änderungen bei klinischen Studien zur Erforschung von Krebstherapien, um älteren Patienten besser gerecht zu werden

Patienten, die in Krebsstudien eingeschlossen werden, sind im Schnitt zehn Jahre jünger als der durchschnittliche Krebspatient, und viele typische Begleiterkrankungen sind oftmals Ausschlusskriterien für eine Studienteilnahme.

Eine internationale Expertengruppe, fordert eine stärkere Berücksichtigung älterer Patienten und ihrer Gesundheitssituation bei Krebsstudien. In einem veröffentlichten Positionspapier sprechen sich die Europäische Organisation für Forschung und Behandlung von Krebs, die Internationale Gesellschaft für Geriatrische Onkologie und die Allianz für Klinische Studien in der Onkologie dafür aus, sowohl fitte als auch ältere und gebrechliche Patienten in

Krebsstudien einzuschließen. Studien speziell für ältere Krebspatienten sollten zur Pflicht werden, wenn sich die Standard-Therapie von der bei jüngeren Patienten unterscheidet.

Obwohl Studien, in denen die Teilnehmer zufällig der Interventions- oder der Kontrollgruppe zugewiesen werden, als Goldstandard in der klinischen Forschung gelten, könnten diese nicht alle Fragen für die Behandlung älterer Patienten beantworten, so die Autoren. Deshalb empfehlen sie auch kleinere Untersuchungen, eventuell ohne Kontrollgruppe, um Erkenntnisse zu Wirksamkeit und Toxizität für enger umschriebene Patientengruppen zu gewinnen. Es sei wesentlich, in künftige onkologische Studien mit älteren Patienten vergleichbare geriatrische Bewertungskriterien zu integrieren. Große Beobachtungsstudien und die Auswertung von Krebsregistern könnten weitere Ergebnisse liefern. Die Zulassungsbehörden sollten Belege für Wirksam-

keit und Sicherheit von neuen Therapien bei älteren und gebrechlichen Patienten einfordern, regt die Expertengruppe an, die über 13 000 Krebsmediziner weltweit repräsentiert.

Mit dem Fokus auf geriatrische Krebspatienten ergeben sich völlig neue Studienfragen, die sich für jüngere Patienten nicht stellen. Es sollten auch unterschiedliche Behandlungsstrategien verglichen werden, wie z.B. Therapie der Krebserkrankung und symptommindernde Versorgung. Denn bei älteren Patienten tritt oft die Frage nach der verbleibenden Lebenszeit hinter die nach der noch möglichen Lebensqualität zurück. *Red. ◀*

Wildiers H, et al. 2013. End points and trial design in geriatric oncology research: a joint European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Alliance for Clinical Trials in Oncology - International Society of Geriatric Oncology Position Article, JCO 10:3711-3718.

Quelle: Universitätsklinikum Jena

COMPARZ-Studie

Wie sind die Studiendaten aus klinischer Sicht zu bewerten ?

In der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms haben sich in den letzten Jahren zahlreiche neue Substanzen etabliert. Aktuell stehen in der klinischen Praxis neun Substanzen bzw. Kombinationen zur Verfügung und es werden weitere Substanzen in klinischen Studien geprüft. Wonach entscheiden Ärzte, mit welchem Medikament ein Patient am besten zu behandeln ist? Wie sind die aus der aktuell publizierte Comparz-Studie abgeleiteten Therapiestandards für die Praxis zu bewerten? Wir sprachen mit Prof. Christian Doehn (Lübeck).

Herr Prof. Doehn, im September wurden die mit Spannung erwarteten Ergebnisse der COMPARZ-Studie, in der die Substanzen Sunitinib vs. Pazopanib hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit direkt miteinander verglichen, im NEJM veröffentlicht. Inwieweit decken sich die Studienergebnisse mit Ihren Erfahrungen im klinischen Alltag?

Prof. Doehn: Die COMPARZ-Studie hat eine Nichtunterlegenheit von Pazopanib gegenüber Sunitinib bei der Erstlinienbehandlung des metastasierten klarzelligen Nierenzellkarzinoms gezeigt. Hinsichtlich einer Reihe von Nebenwirkungen sowie bestimmten Parametern der Lebensqualität fielen die Ergebnisse für Patienten unter Pazopanib günstiger aus. Diese Ergebnisse decken sich mit dem Eindruck, dass Pazopanib von den Patienten etwas besser vertragen wird als Sunitinib. Dies könnte auch für Therapeuten mit begrenzter Erfahrung beim Umgang mit Tyrosinkinaseinhibitoren von Vorteil sein. Erfahrene Therapeuten werden diesen Unterschied möglicherweise für weniger relevant erachten, weil sie im Umgang mit Nebenwirkungen geübt sind und allein deswegen die Notwendigkeit zur Dosisreduktion, Therapieunterbrechung oder sogar -abbruch geringer ist als bei weniger erfahrenen Therapeuten.

Welche Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Substanz sind für Sie relevant?

Prof. Doehn: Die Wirksamkeit von Tumormedikamenten misst sich vor allem an den Parametern objektive Ansprechrate, progressionsfreies Überleben, tumorspezifisches Überleben und Gesamtüberleben. Bei der medikamentösen Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms wurde in quasi allen Zulassungsstudien der Parameter progressions-

freies Überleben verwendet. Hierzu wurden in 2- bis 3-monatigen Abständen Röntgenuntersuchungen vorgenommen und im Rahmen einer zentralen Beurteilung nach RECIST-Kriterien ausgewertet. Dieses Vorgehen ist in der täglichen Routine nicht immer praktikabel und nicht immer praktiziert. Dasselbe gilt für den Parameter objektive Ansprechrate, wobei günstige Ergebnisse für diesen Parameter eine gewisse Korrelation zum Gesamtüberleben zeigt. Das tumorspezifische Überleben wird bei der medikamentösen Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms zumeist nicht genannt. Demgegenüber stellt das Gesamtüberleben das eigentlich wichtigste Kriterium bei der Beurteilung der Wirksamkeit einer Substanz dar. Leider zeigte sich in quasi keiner Studie ein Überlebensvorteil durch einen TKI, einen mTOR-Inhibitor oder den VEGF-Antikörper. Dies liegt vor allem an dem umfänglichen Einsatz von Folgetherapien, welche einen möglicherweise bestehenden Überlebensvorteil durch das in der Erstlinie eingesetzten Medikaments verwässern können.

Nach welchen Kriterien treffen Sie persönlich die Entscheidung, mit welcher Substanz ein Patient behandelt wird?

Prof. Doehn: Hier sind tumorspezifische und patientenspezifische Parameter sowie auch medikamentenspezifische Parameter zu nennen. Bei den tumorspezifischen Parametern wäre beispielsweise der histologische Subtyp von Bedeutung. So ist die Datenlage für Sunitinib zur der Behandlung des nichtklarzelligen Nierenzellkarzinoms günstiger als für Pazopanib. Zu den patientenspezifischen Parametern gehören Compliance und Begleiterkrankungen des Patienten. Gerade die bestehenden Begleiterkrankungen schließen bestimmte Medikamente aus und lassen dadurch andere in den Vordergrund treten. Medikamentenspezifische Parameter betref-

fen die Art der Applikation (oral versus intravenös) sowie das Nebenwirkungsspektrum, welche wiederum im Kontext den Begleiterkrankungen des Patienten betrachtet werden müssen. Ferner spielt generell auch der Zulassungstext eine Rolle. Bei der Entscheidung, inwieweit Sunitinib oder Pazopanib eingesetzt werden soll, ist der Zulassungstext allerdings von untergeordneter Bedeutung. Zuguterletzt wäre noch der persönliche Erfahrungsschatz des Therapeuten zu nennen. Dieses Kriterium vermag die finale Entscheidung zugunsten der einen oder der anderen Substanz zu erleichtern.

Welche Nebenwirkungen belasten die Patienten am meisten? Wie wirkt sich das auf die Compliance und Lebensqualität?

Prof. Doehn: Besonders belastend werden Nebenwirkungen an Haut und Schleimhaut (Hand-Fuß-Syndrom, Stomatitis und Diarrhoe) sowie die Fatigue empfunden. Nicht alle Patienten können – selbst bei optimalem Umgang mit den genannten Nebenwirkungen – zur Fortführung der Therapie motiviert werden. Die Compliance ist jedoch von hoher Wichtigkeit, weil nur eine hohe Dosisdichte, d.h. die Einnahme der Medikation „wie geplant“, günstige Therapieergebnisse garantieren. Die Umstände der Lebensqualität werden in der täglichen Routine – ganz im Gegensatz zu den Studien – eher nicht mittels validierter Fragebögen erfasst. Hier obliegt es der Erfahrung und Beobachtungsgabe des Therapeuten, die Lebensqualität des Patienten abzu prüfen und gegebenenfalls eine Modifikation der Therapie vorzunehmen. *mk* ◀

Herr Prof. Doehn, danke für das Gespräch.



Prof. Dr. med.
Christian Doehn
Urologikum Lübeck

Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Effektivität und weiter gefasste Indikation von Temsirolimus in der täglichen klinischen Praxis

Temsirolimus wurde 2007 explizit für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) bei Patienten mit schlechter klinischer Prognose zugelassen. Inwieweit sich der mammalian target of rapamycin (mTOR)-Inhibitor in der täglichen klinischen Praxis in einer weiter gefassten Indikation als effektiv erweist, wurde in einer prospektiven multizentrischen Studie (STARTOR) geprüft.

Im Studienkollektiv (n=386; 67,9 % Männer; 32,1 % Frauen; mittleres Alter: 66 Jahre) hatten 297 Patienten (76,9 %) ein Klarzell-RCC. Die Behandlung mit Temsirolimus erfolgte in 87 deutschen Zentren.

Von den 386 Patienten erhielten nur 162 (42 %) Temsirolimus als First-line-Therapie. Bei 90 Teilnehmern war es die Second-line-Therapie, und die restlichen Patienten (35,7 %) hatten bereits zwei oder mehr systemische Therapien hinter sich. Die mediane Dauer der Behandlung mit

Temsirolimus betrug 20,1 Wochen (0,1 bis 180,5 Wochen).

In der aktuellen Interimsanalyse wurde bei 157 Patienten (40,7 %) ein klinischer Benefit registriert. Das mediane progressionsfreie und das Gesamtüberleben (PFS bzw. OS) betragen 4,9 Monate bzw. 11,6 Monate. Die Wirksamkeitsparameter wurden nicht wesentlich durch das Alter der Patienten, durch den histologischen Subtyp des RCC und die Therapielinie beeinflusst. Sowohl PFS als auch OS waren bei 151 Patienten mit einer intermediären MSKCC-

Unabhängig vom Alter der Patienten, vom histologischen Typ des Nierenzellkarzinoms und von der Therapielinie erwies sich Temsirolimus in der alltäglichen Praxis als effektive und weitgehend gut tolerierte Therapieoption bei metastasiertem Nierenzellkarzinom.

Diagnose signifikant länger als bei 74 Patienten mit schlechter Prognose.

In den 20,1 Behandlungswochen mit Temsirolimus wurden 163 potenziell therapiebedingte Nebenwirkungen beobachtet. Bei 36 Patienten erfolgte in diesem Zusammenhang der Therapieabbruch. In 12 Fällen wurde eine Dosisreduktion vorgenommen. *Red. ◀*

Schrader AJ, Seseke S, Keil C, et al. 2013. Temsirolimus in daily use: results of a prospective multicentre noninterventional study of patients with metastatic kidney cancer. *Eur Urol* [Epub ahead of print].

Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Skelettmuskeldichte als Prognosefaktor bei Patienten mit zielgerichteten Therapien

Mit den innovativen zielgerichteten Therapien des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC) werden deutlich verbesserte Krankheitsergebnisse erzielt. Daher kommt angepassten prognostischen Parametern erhöhte Bedeutung zu. Bei Krebspatienten wurden die Skelettmuskulatur und das Fettgewebe mit dem progressionsfreien und Gesamtüberleben (PFS bzw. OS) in Verbindung gebracht. Diesbezüglich wurde analysiert, ob die Skelettmuskeldichte (SMD) und das Fettgewebe bei mRCC-Patienten prognostisch eine Rolle spielen.

Merkmale der Körperzusammensetzung wurden auf Computertomographie (CT)-Scans ermittelt. Zur Erfassung der SMD wurde

der Abschwächungskoeffizient auf CT-Scans in Form von Hounsfield-Einheiten ausgedrückt.

Bei den 149 Patienten des Studienkollektivs betrug das mediane OS 21,4 Monate. Es stand im engen Zusammenhang mit der SMD. Das mediane OS erreichte bei den Patienten mit niedriger SMD nur knapp die Hälfte der medianen OS bei jenen mit hoher SMD (14 versus 29 Monate; **Abb.**). Zwischen dem Gesamtfettgewebe wie auch dem Muskelquerschnitt und dem OS bestand keine Korrelation.

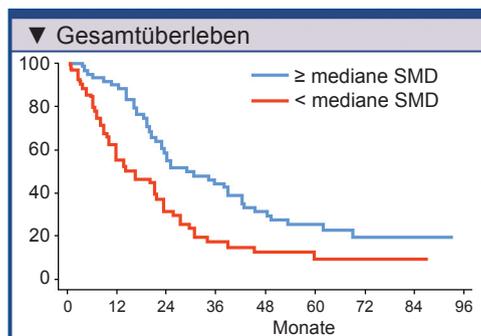
Im Gesamtkollektiv betrug das PFS 5,5 Monate. Es war wie das OS deutlich mit der SMD korreliert. Auch beim PFS be-

Eine hohe Skelettmuskeldichte erwies sich im Vergleich zu geringerer Skelettmuskeldichte als unabhängiger Prädiktor für ein günstigeres Krankheitsergebnis.

stand weder ein Zusammenhang mit dem Gesamtfettgewebe noch mit dem Muskelquerschnitt.

Durch Integration des SMD-Status in den Heng Risiko Score ergab sich bei den Patienten mit intermediärem und denen mit günstigem Heng Score jeweils eine weitere prognostische Gruppe. PFS und OS verlängerten sich sukzessive beim Übergang von der Gruppe mit intermediärem Heng Score/niedriger SMD über die mit intermediärem Heng Score/hoher SMD und der mit günstigem Heng Score/niedriger SMD bis hin zu der mit günstigem Heng Score/hoher SMD. *Red. ◀*

Antoun S, Lanoy E, Iacovelli R, et al. 2013. Skeletal muscle density predicts prognosis in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapies. *Cancer* 119:3377-3384.



Ein ungewöhnliches Tumorgeschehen im kleinen Becken: Fallbericht eines retrosymphysären Ganglions



Dr. med.
Andreas Bannowsky
(Osnabrück).

Retropubische/retrosymphysäre Tumore ohne Knochen- oder Weichteilkontakt stellen eine extreme Seltenheit dar. Nach ausführlicher Literaturrecherche sind bislang nur 22 Fälle beschrieben. Hierbei handelte es sich in der Mehrzahl um Osteochondrome bei insgesamt 17 Patienten, in zwei Fällen um Leiomyome und bei jeweils einem Patienten um ein Fibrom, ein Fibrosarkom und um eine noduläre Fasziiitis. Wir berichten über den Fall eines 52-jährigen männlichen Patienten mit einem retrosymphysären Ganglion, welches laparoskopisch in toto exzidiert werden konnte.

Einführung

Isolierte Tumore ohne Kontakt zu Knochen oder Weichteilstrukturen kommen retrosymphysär äußerst selten vor. Bislang sind insgesamt 22 Fälle beschrieben, wovon in der Mehrzahl Osteochondrome histologisch nachgewiesen wurden (**Tab. 1**). Nach ausführlicher Literaturrecherche existieren bislang keine Berichte über retrosymphysäre Ganglien. Klinische Relevanz gewinnen diese retrosymphysären Raumforderun-

Tab.: Histologische Verteilung isolierter retropubischer Tumore

Histologie	Fallzahl	Operationsmethode:
Osteochondrom	17	Offen chirurgisch
Leiomyom	2	Offen chirurgisch
Fibröser Tumor	2	Offen chirurgisch
Noduläre Fasziiitis	1	Offen chirurgisch

gen dadurch, dass Osteochondrome beschrieben wurden, die bösartige Tumore vortäuschen und/oder mit dysurischen Beschwerden oder Erektionsstörungen einhergehen können. Gelegentlich imponieren diese Tumore in der bildgebenden Diagnostik als prostatiche Raumforderungen, selten auch mit Verdrängung der Harnblase, durch welches die dysurischen Beschwerden bedingt sein könnten. Wir berichten über einen symptomatischen Patienten mit dem Zufallsbefund einer Raumforderung im Cavum Retzii zunächst unklarer Ätiologie.

Fallbericht

Ein 52-jähriger Patient stellte sich mit rezidivierenden Prostatitiden und dysurischen Beschwerden in unserer Klinik zur weiteren Abklärung vor. Die Symptome bestanden anamnestisch seit ungefähr drei Monaten. Ein auslösendes Ereignis im Sinne einer traumatischen Ursache wurde von dem Patienten nicht angegeben. Auf genaueres Befragen gab der Patient an, zusätzlich zu den bereits erwähnten Beschwerden, suprapubische Schmerzen unterschiedlicher Intensität beim Geschlechtsverkehr zu haben, welches dann zum Erektionsverlust und zur Unterbrechung des Geschlechtsaktes führe. Zum Aufnahmezeitpunkt war der Patient schmerzfrei.

In der klinisch-körperlichen Untersuchung sowie in den Serumlaborparameter zeigten sich keinerlei Auffällig-

keiten. Die digital-rektale Untersuchung ergab eine normal große, weiche Prostata, ohne Druckdolenz oder Fluktuation. Der PSA-Wert lag bei 1,03 ng/ml. Die Urinanalyse ergab keinen pathologischen Befund sowie keinerlei Wachstum in der angelegten Urinkultur. Sonographisch zeigten die Nieren und die Harnblase keinen pathologischen Befund, insbesondere die Blasenkontur zeigte sich glatt und ohne Impression von außen. Im transrektalen Ultraschall konnte dann jedoch neben einer normal konfigurierten und nicht suspekten Prostata eine rundliche, im Durchmesser ca. 2 cm große Raumforderung ventral der Prostata detektiert werden, die keinerlei Kontakt zur Prostata aufwies (**Abb. 1**). Die daraufhin veranlasste MRT bestätigte diesen Befund als teilweise zystisch, glatt berandeten Tumor ohne direkten Kontakt zu den umgebenden ossären oder Organstrukturen (**Abb. 2**). Daraufhin führten wir eine laparoskopische Tumoresektion durch (**Abb. 3a/b**).

Der intra- und postoperative Verlauf gestaltete sich gänzlich komplikationslos und der Patient konnte am 4. postop. Tag beschwerdefrei aus unserer stationären Behandlung entlassen werden. In der histo-pathologischen Begutachtung fand sich ein faserreiches und z.T. kartilaginäres Gewebe mit mukoider Degeneration und pseudozystischen Veränderungen ohne Anhalt für ein malignes Geschehen und lässt sich mit einem retrosymphysären Ganglion vereinbaren. Ob dieses Ganglion ursächlich für die rezidivieren-



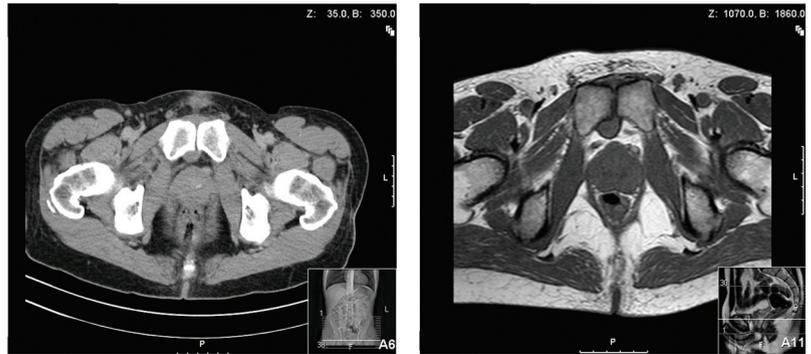
Abb. 1: TRUS der retrosymphysären Raumforderung (Pfeil).

den Prostatitiden war, lässt sich trotz bisheriger Beschwerdefreiheit nicht eindeutig beweisen, ist jedoch aufgrund des Nachbeobachtungszeitraumes von bislang 18 Monaten sehr wahrscheinlich.

Schlussfolgerung

In der Literatur liegen aufgrund ihrer Seltenheit nur Einzelfallbeschreibungen von retrosymphysären Tumoren (Leiomyome, Osteochondrome) vor. Diese können neben Miktionsbeschwerden auch sexuelle Funktionsstörungen auslösen, welche dann wie in dem von uns beschriebenen Fall durch die Tumorentfernung behandelt werden können. Darüber hinaus stellt unser Fallbericht die erste laparoskopische Resektion eines solchen Tumors dar. Die laparoskopische Tumorentfernung ist gut und

Abb. 2: CT / MRT Bildgebung der retrosymphysären Raumforderung



sicher durchführbar und zeichnet sich zudem durch ein äußerst zufrieden stellendes kosmetisches Ergebnis aus. ◀

Literatur:

- [1] **Reisenauer C, Walz-Mattmueller R, et al.** 2007. „Leiomyoma in the Retzius space: a rare cause for voiding difficulties.“ *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 18(10):1229-1231. Epub 2007 Mar 13
- [2] **Matsuta Y, Moriyama N, Oyama N, et al.**

2010. „Nodular fasciitis arose in the pelvis: a case report“, *Hinyokika Kyo* 56(1):35-39

[3] **Sano T, Nishiyama H, Kanematsu A, et al.** 2007. „Solitary fibrous tumor in the pelvic space: a case report“, *Hinyokika Kyo* 53(12): 897-901

[4] **Ishikawa T, Kawabata G, Terakawa T, et al.** 2004. „Solitary fibrous tumor in the pelvic space“, *Urol Res* 32(1):49-50. Epub 2003 Oct 14

[5] **Mnif H, Zrig M, Koubaa M, Zammel N, Abid A.** 2009. „An unusual complication of pubic exostosis“, *Orthop Traumatol Surg Res* 95(2):151-153. Epub 2009 Mar 24

[6] **Ramón R, García S, Segur JM, et al.** 1994. „Pubic osteolysis simulating a malignant lesion: case report.“, *J Trauma* 36(4):597-598

[7] **An HS, Jackson WT, Hawthorne KB.** 1988. „Osteolysis of the pubic bone simulating malignancy. A case report and review of literature“, *Orthopedics* 11(6):951-954

[8] **Hoshimoto K, Mitsuya K, Ohkura T.** 2000. „Osteochondroma of the pubic symphysis associated with sexual disturbance“, *Gynecol Obstet Invest* 50(1):70-72

[9] **Cardenas CD, Christensen AW.** 1984. „Osteochondroma of symphysis pubis presenting as a prostatic mass: a case report“, *J Urol* 132(1):140-141

[10] **Amis ES Jr, Petruzzo RT Jr.** 1980. „Retropubic osteochondroma simulating prostatic calcifications: a case report“, *J Urol* 124(5): 744-745

[11] **Nadeem M, Malik AH, Goyal A, Niayesh MH.** 2006. „Ectopic ganglion cyst presenting as a breast lump: a rare case report.“ *Breast J* 12(2):170-172

[12] **Milcan A, Ozdemir C, Karabacak T, et al.** 2005. „A case of lumbar ganglion cyst causing radiculopathy“, *Acta Orthop Traumatol Turc.* 39(1):79-82

[13] **Ortmann J, Widmer MK, Gretener S, et al.** 2009. „Cystic adventitial degeneration: Ectopic ganglia from adjacent joint capsules“, *VASA* 38:374-377 © 2009 by Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, Bern

[14] **Feldman F, Singson R, Staron R.** 1989. „Magnetic Resonance Imaging of Para-Articular and Ectopic Ganglia“, *Skeletal Radiol* 18:353-358.

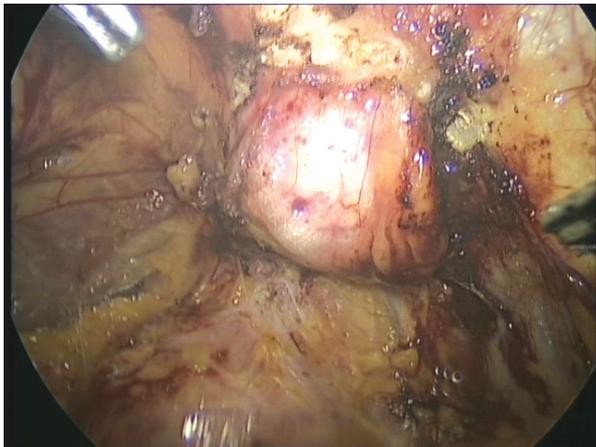


Abb. 3a: Intraoperativer Situs (Laparoskopie) vor Tumorresektion

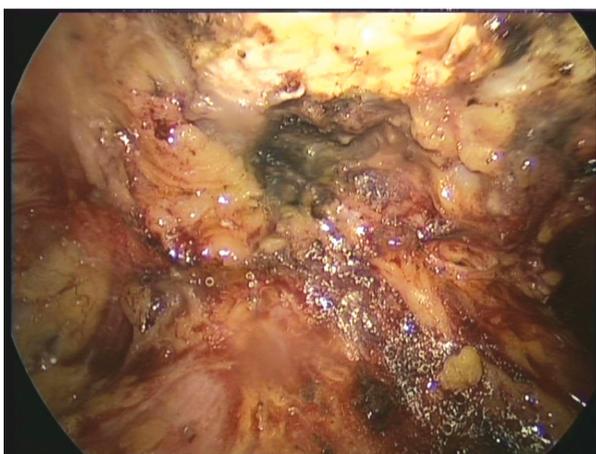


Abb. 3b: Intraoperativer Situs (Laparoskopie) nach Tumorresektion.

Autoren: Dr. med. Andreas Bannowsky, Dr. med. Alexandra Raileanu, Klinik für Urologie und Kinderurologie, Klinikum Osnabrück. Korrespondenzadresse: Dr. med. Andreas Bannowsky, Ltd. Oberarzt, Tel.: +49 541 4058001, E-mail: andreas.bannowsky@klinikum-os.de

Ist es sinnvoll Testosteronmangel über den PSA-Spiegel zu identifizieren?

Die Diagnose eines Late-onset-Hypogonadismus (LOH) erfolgt standardmäßig über die Bestimmung des Spiegels an Gesamttestosteron in Verbindung mit der Abklärung von Symptomen, die auf einen Testosteronmangel hinweisen können. Dieses Vorgehen führt unter Umständen zu keinem eindeutigen Ergebnis. Als Gründe werden hierfür angeführt: Die Symptome eines LOH sind relativ unspezifisch, und ihre Ermittlung mit Fragebögen und/oder strukturierten Interviews ist zeitaufwändig. Ferner werden die biologischen Effekte nicht allein durch die Spiegel des zirkulierenden Testosterons, sondern auch von der transkriptionellen Aktivität des Androgenrezeptors bestimmt.

Zahlreiche Männer mittleren und höheren Alters lassen sich heute regelmäßig den PSA-Spiegel bestimmen. Dessen Korrelation mit dem Testosteronspiegel wird allerdings kontrovers diskutiert. Andererseits besteht nach der Sättigungstheorie eine signifikante Beziehung im Bereich niedriger Testosteronspiegel. In diesem Zusammenhang wurde bei einem großen Kollektiv aus Patienten mit sexuellen Problemen analysiert, ob bzw. in welchem Bereich sich PSA-Spiegel als Marker des zirkulierenden bioaktiven Testosterons eignen könnten.

Patienten einer ambulanten Klinik für sexuelle Funktionsstörungen (n=2 967) ohne Prostatakrankheit und einem PSA-Spiegel <4 ng/ml wurden in die Analyse einbezogen.

Im Gesamtkollektiv hatten 254 Teilnehmer einen Testosteronspiegel <8 nmol/l und bei 141 von ihnen lag der PSA-Spiegel unter 0,65 ng/ml. Die Abhängigkeit des PSA-Spiegels vom zirkulierenden Testosteron erreichte bei Testosteronspiegeln oberhalb von 8 nmol/l ein Plateau, so dass keine weitere substantielle Zunahme des PSA-Spiegels erfolgte. Die Analyse der Receiver Operating Characteristic (ROC)-

Kurve ergab für Patienten mit sexueller Dysfunktion eine prädiktive Genauigkeit des PSA-Werts (Fläche unter der ROC-Kurve) für schweren Hypogonadismus (Testosteron <8 nmol/l) von 0,62 %. Als PSA-Wert mit der optimalen Sensitivität und Spezifität (65,2 % bzw. 55,5 %) wurde 0,65 ng/ml ermittelt. Die entsprechenden negativ und positiv prädiktiven Werte betragen 94 % und 13 %.

Bei Studienteilnehmern mit einem PSA-Spiegel <0,65 ng/ml wurden vermehrt eine verzögerte Pubertät und andere testikuläre Krankheiten in der Anamnese registriert. Zudem lagen nicht selten kardio-

Niedrige PSA-Spiegel als Marker einer geringen bioaktiven Testosteronkonzentration könnten dazu dienen, einen gravierenden Hypogonadismus abzuklären helfen – zumindest bei Männern mit sexueller Dysfunktion.

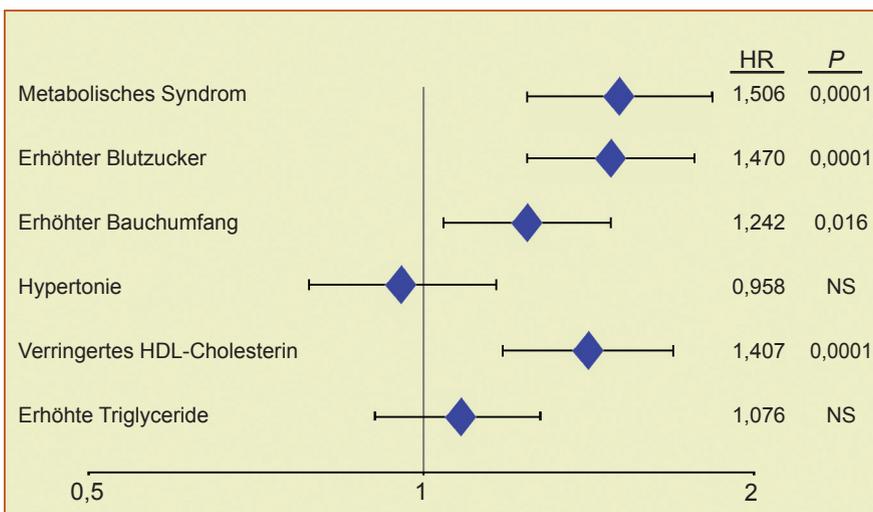
Der PSA-Wert ist in gewisser Weise Spiegel der biologischen Aktivität des Testosterons auf der Ebene eines hauptsächlichen Zielorgans der Androgene. Allerdings ist die Effektivität des PSA-Spiegels beim Aufspüren von Hypogonadismus allenfalls als mäßig einzustufen und nimmt mit zunehmendem Alter ab, in dem der PSA-Spiegel dann häufig durch andere Faktoren als den Serum-Testosteronspiegel beeinflusst wird. Dennoch kann der ohnehin zur Verfügung stehende PSA-Spiegel von Fall zu Fall den Verdacht auf Testosteronmangel aufkommen lassen, der dann doch eher standardmäßig abzuklären wäre.

vaskuläre Krankheiten und ein Diabetes mellitus Typ 2 vor. Dementsprechend hatten Patienten mit niedrigem PSA-Spiegel ein erhöhtes Risiko für das metabolische Syndrom (Abb.).

Die Genauigkeit, mit der unter Anwendung des PSA-Schwellenwerts von 0,65 ng/ml bei Männern unterschiedlicher Altersstufen ein schwerer Hypogonadismus vorausgesagt werden konnte betrug bei den 17- bis 47-jährigen Männern 70 %, bei den 48- bis 39-jährigen 62 % und bei den 60- bis 85-jährigen 58 %. Dabei stieg die Sensitivität von 55,4 % über 65,0 % auf 76,2 % während die Spezifität parallel dazu abnahm (72 %, 57,5 % bzw. 41,8 %). Als PSA-Werte optimale Sensitivität und Spezifität in den verschiedenen Altersstufen ergaben sich für jüngere Männer 0,56 (66,4 bzw. 61,3 %) für Männer mittleren Alters 0,63 (66,8 bzw. 57,5 %) und für ältere Männer 0,97 (56,5 bzw. 56,1 %).

Red. ◀

Rastrelli G, Corona G, Vignozzi L, et al. 2013. Serum PSA as a predictor of testosterone deficiency. J Sex Med [Epub ahead of print].



Hazard Ratio [HR] für eine PSA-Konzentration von <0,65 ng/ml als Funktion eines metabolischen Syndroms bzw. seiner einzelnen Komponenten. NS = nicht signifikant.

Welche Männer fallen vornehmlich der „Andropause“ anheim?

Der endogene Testosteronspiegel eines Mannes wird in jedem Alter durch eine Reihe von Faktoren bestimmt, durch die die Funktion der hypothalamisch-hypophysär-testikulären Achse beeinflusst wird. Allerdings existieren bislang relativ wenige exakte longitudinale Daten zu den Trends der reproduktiven Hormone bei Männern. Es ist jedoch klinisch interessant, jene Faktoren zu kennen, die bei Männern mit zunehmendem Alter ein Abfallen des Serum-Testosteronspiegels verursachen und vielfach zu einem Late-onset-Hypogonadismus – auch noch häufig als „Andropause“ apostrophiert – führen. Während einer fünfjährigen Beobachtungszeit sollten Veränderungen der Spiegel an Gesamttestosteron, Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG), LH und FSH im Serum bei australischen Männern registriert werden [1].

Repräsentative Querschnittsanalysen in verschiedenen Studienkohorten ergaben übereinstimmend, dass der Spiegel an Gesamttestosteron bei erwachsenen Männern mit jedem Lebensjahr um 1 bis 2 % abnimmt.

In einer dänischen longitudinalen Untersuchung bestätigte sich der Abfall des Testosteronspiegels und der Anstieg des SHBG-Spiegels mit zunehmendem Alter. Darüber hinaus wurden altersunabhängige Veränderungen des Testosteron- und des SHBG-Spiegels bei Männern mit jüngerem Geburtsdatum registriert. Der

Spiegel des freien Testosterons war davon nicht betroffen [Andersen A-M, et al. JCEM, 2007, 92:4696-4705].

Der longitudinale Abfall der Spiegel an Gesamttestosteron in der Massachusetts Male Aging Study (MMAS) war individuell insbesondere stark ausgeprägt, wenn der Mann eine chronische Krankheit entwickelte, vermehrt Medikamente einnahm, mit dem Rauchen aufhörte oder die Partnerin verlor [Travison TG, et al. JCEM, 2007, 92:549-555].

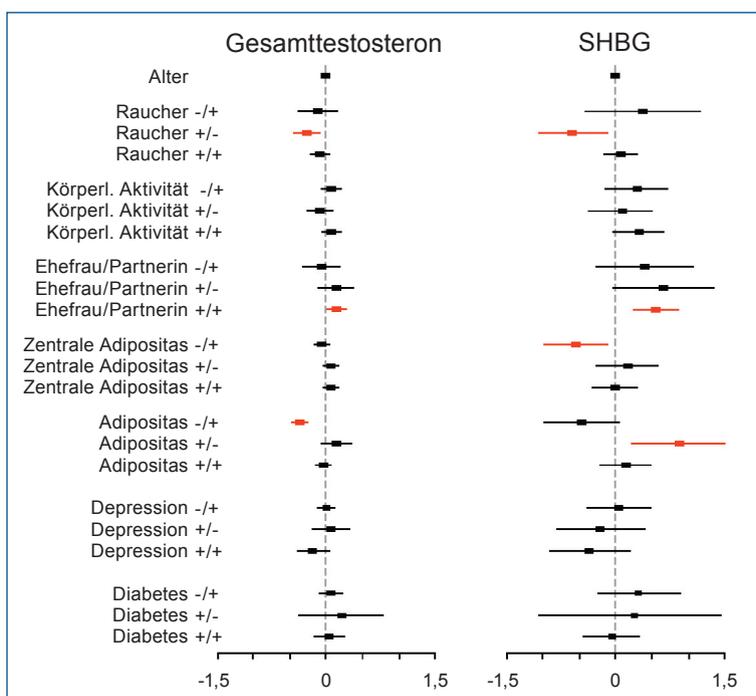
Das Studienkollektiv der aktuellen Studie entstammte zwei bevölkerungs-

Der mit dem Altern im Zusammenhang stehende Abfall des Testosteronspiegels ist nicht interindividuell vorprogrammiert, sondern er hängt im Wesentlichen von individuell vorliegenden Faktoren wie Adipositas, Depressionen, Rauchentwöhnung und interkurrenten Veränderungen des Gesundheitsstatus ab.

basierten Kohorten aus der Umgebung von Adelaide (Australien). Für die aktuelle Untersuchung wurden Männer mit Medikationen ausgeschlossen, durch die die HHT-Achse beeinflusst werden kann. Für die Analyse standen die Daten von 1 382 Männern (mittleres Alter: 54±11 Jahre) zur Verfügung.

Die jährliche Abnahme des Testosteronspiegels um 0,8% (-0,13 nmol/l/Jahr) entspricht etwa der, wie sie auch in den bisherigen longitudinalen Kohortenstudien ermittelt worden ist. Wurden lediglich 293 Männer ohne chronische Krankheit in die Analyse einbezogen, betrug die Abnahme des Testosteronspiegels nur insignifikante -0,05 nmol/l/Jahr (0,27 %). Von den Baseline-Variablen war in der multivariaten Regression nur Partnerlosigkeit mit einer signifikanten jährlichen Abnahme des Testosteronspiegels (-0,18 nmol/l/Jahr) assoziiert. Der SHBG-Spiegel stieg in der Gesamtkohorte um 0,17 nmol/l/Jahr. LH und FSH sanken um -0,19 nmol/l/Jahr bzw. -0,04 nmol/l/Jahr.

In Übereinstimmung mit früheren Befunden wurden zu Beginn der Studie bei adipösen Männern niedrigere Testosteronspiegel als bei normalgewichtigen Männern registriert. Aktuell wurde indes gezeigt, dass Veränderungen des Testosteronspiegels im Verlauf der Nachbeobachtung nur von Gewichtsveränderungen abhängen (**Abb.**). Bei Männern, die während der gesamten Studiendauer verheiratet waren, wurde eine signifikante Zunahme des Testosteronspiegels ermittelt (0,15 nmol/l/Jahr). Red. ◀



Multivariate Regression der jährlichen Veränderungen der Spiegel an Gesamttestosteron und SHBG im Zusammenhang mit dem Vorliegen verschiedener Risikofaktoren während des Studienzeitraums.

[1] Shi Z, Araujo AB, Martin S, et al. 2013. Longitudinal changes in testosterone over five years in community-dwelling men. J Clin Endocrinol Metab 98:3289-3297.

ED-Therapie bei Diabetikern mit Vardenafil

Involvierung von Tropomyosin in einen molekularen Mechanismus der erektilen Dysfunktion?

In der aktuellen Studie wurde der systemische Effekt der Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Inhibition durch Vardenafil bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und erektiler Dysfunktion (ED) anhand von Veränderungen der Expression verschiedener Plasmaproteine analysiert. Nachdem allein β -Tropomyosin eine inverse Assoziation mit der Verbesserung der erektilen Funktion erkennen ließ, wurde an kultivierten bovinen Aortenendothelzellen geprüft, inwieweit Tropomyosin in diesem Modell das Stickstoffmonoxid/zyklische Guanylatzyklase (NO/cGMP)-System beeinflussen kann.

Zum einen beteiligten sich an der Untersuchung 17 ED-Patienten mit kontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2, die zwölf Wochen lang 20 mg Vardenafil nach Bedarf erhielten. Unter Anwendung von Proteomik wurden Plasma-Proteinspiegel nach der Vardenafil-Anwendung bestimmt.

Zum anderen wurden Kulturen von Endothelzellen aus der Rinderaorta angelegt und mit α/β -Tropomyosin inkubiert. In einigen dieser Experimente wurde den Inkubationsmedien 10 $\mu\text{g/ml}$ Vardenafil zugegeben. In den Medien wurde die Nitrat/Nitrit-Freisetzung, PDE5,

die Expression der löslichen Guanylatzyklase (sGC) und der Gehalt an zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) quantifiziert.

Nach zwölf Wochen der Behandlung mit Vardenafil hatte sich bei den diabetischen Patienten der mediane International Index of Erectile Function-Erectile Function Domain (IIEF-EF) Score signifikant gegenüber dem Wert vor der Behandlung erhöht (18,3 versus 8,8).

Die Analyse der Expression von Plasmaproteinen vor und nach der 12-wöchigen Behandlung mit Vardenafil ergab eine signifikante Erhöhung der Expression von

Nach zwölfwöchiger Behandlung diabetischer ED-Patienten mit Vardenafil hatte sich die erektile Funktion deutlich verbessert. Zugleich wurde eine Erniedrigung des Spiegels an zirkulierendem β -Tropomyosin registriert.

An Kulturen von Endothelzellen aus der Rinderaorta wurde zudem gezeigt, dass durch Tropomyosin die Expression der sekretorischen Guanylatzyklase (β_1 -Untereinheit) und damit der Gehalt an zytoplasmatischem cGMP gesenkt wird. Dieser Effekt bleibt bei Zugabe von Vardenafil aus.

Apolipoprotein AI Isotyp 5. Dagegen waren die Spiegel der $\alpha 1$ -Antitrypsine Isotypen 4 und 6 signifikant erniedrigt. Insbesondere aber war der Spiegel des β -Tropomyosins nach zwölf Wochen Vardenafil-Anwendung gegenüber dem Ausgangswert beim selben Patient jeweils deutlich erniedrigt. Ferner wurde ermittelt, dass die Spiegel an β -Tropomyosin in dem Maße gefallen waren, wie sich der IIEF-EF Score erhöht hatte.

Die Expression von PDE5 in bovinen Endothelzellen wurde weder durch Tropomyosin noch durch Tropomyosin plus Vardenafil signifikant gegenüber den Kontrollexperimenten beeinflusst. Im Inkubationsmedium wurden auch übereinstimmende Konzentrationsverhältnisse von Nitrat/Nitrit bestimmt.

Mit Tropomyosin inkubierte bovine Aortaendothelzellen exprimierten im Vergleich zu den Kontrollen deutlich weniger lösliche Guanylatzyklase- β_1 -Untereinheit (sGC- β_1). Auch der Zusatz von Vardenafil änderte daran kaum etwas (Abb. 1). Bei der Inkubation der bovinen Endothelzellen mit Tropomyosin reduzierte sich der zytoplasmatische Gehalt an cGMP. Diesem Effekt wurde durch Zugabe von Vardenafil signifikant entgegengewirkt (Abb. 2). Red. ◀

Zamorano-León JJ, Olivier C, de las Heras N, et al. 2013. Vardenafil improves penile erection in type 2 diabetes mellitus patients with erectile dysfunction: role of tropomyosin. J Sex Med [Epub ahead of print].

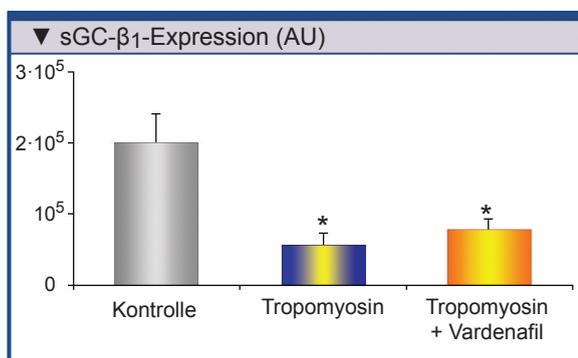


Abb. 1: Der mit Western Blot ermittelte Effekt von α/β -Tropomyosin (20 $\mu\text{g/ml}$) und der Effekt von α/β -Tropomyosin (20 $\mu\text{g/ml}$) plus Vardenafil (10 $\mu\text{g/ml}$) auf die Expression der löslichen Guanylatzyklase- β_1 -Untereinheit (sGC- β_1) in kultivierten Endothelzellen aus der Rinderaorta. Die Experimente wurden dreifach wiederholt. AU= Arbitrary Units. * $p < 0,05$ in Relation zur Kontrolle.

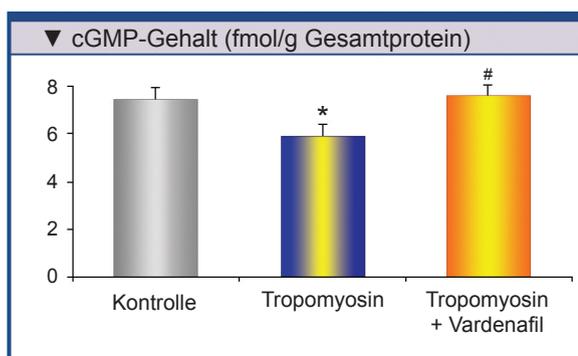


Abb. 2: Der Effekt von α/β -Tropomyosin (20 $\mu\text{g/ml}$) und der Effekt von α/β -Tropomyosin (20 $\mu\text{g/ml}$) plus Vardenafil (10 $\mu\text{g/ml}$) auf den intrazellulären Gehalt an zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) kultivierter Endothelzellen aus der Rinderaorta. Die Experimente wurden dreifach wiederholt. * $p < 0,05$ in Relation zur Kontrolle. # $p < 0,05$ in Relation zur alleinigen Inkubation mit Tropomyosin.

Gestörte männliche Fruchtbarkeit: Epigenetische Marker für Routinetests

Der Methylierungsstatus geprägter Gene könnte sich – neben klassischen genetischen Untersuchungen – als Routinemarker für die Prognose der Fruchtbarkeit in der Andrologie eignen. In einer prospektiven Studie wurde untersucht, ob der Methylierungsgrad bestimmter Gene in Spermien einfach zu überprüfen ist, über einen längeren Zeitraum konstant bleibt, und ob er mit bestimmten Formen der Infertilität assoziiert ist. Wie Münsteraner Wissenschaftler aktuell berichten, scheint die DNS-Methylierung – anders als die üblichen Samenparameter Dichte, Motilität und Morphologie – über die Zeit relativ stabil zu sein

Bei schwerer männlicher Infertilität werden routinemäßig chromosomale Fehlverteilungen, Mikrodeletionen des Azoospermiefaktors und Mutationen der CFTR-Gene bestimmt, um genetische Ursachen zu erfassen. Als weitere Ursachen gelten Epimutationen – ein gestörtes Imprinting von Schlüsselgenen und der Allele maternalen und paternalen Ursprungs.

Ein gestörtes Methylierungsmuster wird unter anderem mit einer erhöhten Abortrate in Verbindung gebracht. Bei idiopathischer Sterilität ist eine starke Assoziation von aberranter DNA-Methylierung verschiedener geprägter Gene in Spermien gezeigt worden. Die Hypermethylierung des maternalen MEST-Gens ist mit verminderter Anzahl und Motilität sowie aberranter Morphologie der Spermien assoziiert. Bei geringer Spermiedichte kommt

es ebenfalls zur Hypomethylierung des paternalen H19-Gens.

Für die aktuelle Studie wurden Einzelproben von 212 aufeinander folgenden Patienten der Kinderwunsch-Sprechstunde und 31 Samenproben von normozoospermischen Männern analysiert. Zusätzlich haben die Wissenschaftler bei zehn normozoospermischen Männern fünf Samenproben im Verlauf von bis zu drei Jahren gewonnen und untersucht. Die DNA-Methylierung wurde über eine Pyrosequenzierung bestimmt. Analysiert wurden acht verschiedene Gene – darunter das MEST-Gen – und zwei repetitive Elemente.

Der Methylierungsgrad der MEST-DNA war signifikant assoziiert mit Oligozoospermie, vermindertem Hodenvolumen und erhöhten FSH-Spiegeln. Anhand der Befunde bei den normozoospermischen Probanden

Die MEST-DNA-Methylierung erfüllt alle Voraussetzungen, um als Routine-Parameter in der andrologischen Abklärung subfertiler Männer genutzt zu werden.

Die Aussagekraft des Parameters sollte allerdings an einer größeren Fallzahl nachgewiesen werden. Darüber hinaus bleibt zu klären, inwieweit sich der Methylierungsgrad durch Umwelteinflüsse oder Erkrankungen verändern kann.

konnte ein Referenzbereich von 0-15% Methylierung definiert werden. Wurde dieser auf die Spermien der Patienten übertragen, ergab sich bei fast einem Viertel (23%) eine Störung der Methylierung. Dies wiederum korrelierte mit einem verminderten Hodenvolumen, erniedrigter Spermiedichte und Gesamtzahl.

Bei den zehn Männern, die mehrmals Samenproben abgeliefert hatten, zeigte sich ein stabiles Muster der Methylierung über einen Zeitraum von bis zu 951 Tagen. *le.* ◀

Kläver R, Tüttelmann F, Bleiziffer A, et al. 2013. DNA methylation in spermatozoa as a prospective marker in andrology. *Andrology* 1:731-740.

Saure Zuckerkette schützt Spermien

Spermien haben es im weiblichen Reproduktionstrakt nicht leicht. Denn das Immunsystem der Frau reagiert auf die „Eindringlinge“ mit dem Einmarsch von Immunzellen. Eine Studie zeigt, wie sich Spermien zur Wehr setzen.

Unter den „einmarschierenden“ Immunzellen sind auch solche, die sich selbst opfern und mit ihrer DNA und Histonen – Proteine, die unter anderem für die Verpackung der DNA wichtig sind – ein Netz bilden, um damit Spermien einzufangen und bewegungsunfähig zu machen. Die Wehrhaftigkeit der Spermien erforschte nun eine Arbeitsgruppe um Nachwuchswissenschaftler Dr. Sebastian Galuska mit anderen Forschergruppen der Justus-Liebig-Universität Gießen (JLU).

Im Ejakulat kommt ein Enzym vor, das dieses Maschenwerk auflöst, damit sich die Spermien wieder fortbewegen können. Da jedoch extrazelluläre Histone weiterhin auf körpereigene Zellen giftig wirken, haben diese auch hierfür ein Gegenmittel parat: Die Gießener Forscher konnten bereits zeigen, dass ein körpereigenes Zuckerpolymer aus sauren Sialinsäuren, die sogenannte Polysialinsäure, der Zytotoxizität von Histonen entgegenwirken kann, in dem es diese zu einem Komplex verklumpt.

Nun hat das Team von Dr. Sebastian Galuska vor allem in enger Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Middendorff aufgedeckt, dass diese Polysialinsäure im männlichen Reprodukti-

onstrakt hergestellt wird und im Ejakulat vorhanden ist. Die Wissenschaftler erhoffen sich, die protektive Funktion von Polysialinsäure gegen extrazelluläre Histone im weiblichen Reproduktionstrakt für die Entwicklung von Therapeutika nutzen zu können. Damit ließe sich die Spermienanzahl erhöhen, die dem Angriff des weiblichen Immunsystems entgeht. Auf diese Weise könnte auch Männern mit einer geringen Spermiedichte ohne aufwendige künstliche Befruchtung ein Kinderwunsch erfüllt werden. *Red.* ◀

Quelle: Justus-Liebig-Universität Gießen

Simon E, et al. 2013. Polysialic acid is present in mammalian semen as a post-translational modification of the neural cell adhesion molecule NCAM and the polysialyltransferase ST8Siall. *J. Biol. Chem.* 288:18825-18833.

Kasse oder privat? Das Drei-Entscheidungsebenen-Ampelmodell Segelanweisung in der Männermedizin am Beispiel Erektile Dysfunktion



„Wie einfach wäre es doch, wenn es umfassende Positiv- und Negativlisten für Kassenleistungen gäbe“, träumt so mancher Vertragsarzt. Regresse und Honorarkürzungen wären dann freilich nicht vom Tisch, denn alle Leistungen in der GKV stehen unter der Prämisse des Wirtschaftlichkeitsgebotes (§§ 12 Abs. 1, 70 Abs. 1 SGB V). Konkret: Auch eine von einer Positivliste erfasste Leistung kann im Behandlungsfall unwirtschaftlich sein und bekannte finanzielle Nachteile für die Ärzte auslösen. Außerdem verlieren Ärzte fast ihren gesamten (therapeutischen) Gestaltungsspielraum, wie beim ausnahmslosen Ausschluss von Arzneimitteln zur Therapie Erektile Dysfunktion am erkennbar wird. Aber es gibt das Bedürfnis nach klarer Strukturierung und eindeutigen Entscheidungshilfen. Die jetzigen Empfehlungen lassen Männerärzte vielfach allein und sind manchmal wenig brauchbar und sogar schlichtweg falsch wie die Aussage „Diagnostik bei der ED = Kasse, Therapie = privat“.

Das GKV-System: Eigene Spielregeln sind unzulässig

Die GKV ist ein geschlossenes System, das Vertragsärzte einhalten müssen. Grenzen können nicht nach eigener Beurteilung frei verschoben werden; es gilt daher die systemimmanenten Chancen zu nutzen. Ansonsten muss man das System mit „kassenunüblichen Leistungen“ teilweise oder durch Rückgabe der Kassenzulassung ganz verlassen. Wer sich über die Regeln

hinwegsetzt, muss mit finanziellen Nachteilen und disziplinarrechtlichen Maßnahmen (bis hin zum Zulassungsentzug) rechnen.

Die Bestimmung, was Kassenleistung ist, gestaltet sich schwierig. Eine Schlüsselfunktion hat der Gemeinsame Bundesausschuss mit den von ihm erlassenen Richtlinien. Aber auch der Gesetzgeber agiert mit direkten Leistungsbezeichnungen und Ausschlüssen im Gesetz, ebenso die Selbstverwaltung mit Gestaltung des EBM. Der Nebel lichtet sich schon, wenn unterschieden wird zwischen Arzneimitteln und Methoden (Diagnose oder Therapieform). Bei den Arzneimitteln gibt es eine einfachere Orientierung durch die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der neuen Fassung von April 2009. Ohne Ausnahmen sind Arzneimittel zur Behandlung der Erektile Dysfunktion keine Kassenleistung. Dieser Leistungsausschluss ist durch das Bundessozialgericht als verfassungsgemäß beurteilt worden (BSGE 94, 302). Patientenschicksale und sonstige Diagnosen sind damit unerheblich. Den Patienten wird eine hundertprozentige Selbstbeteiligung zugemutet.

Das stringente Schema: Bestimmung in drei Schritten

Die medizinischen Entscheidungen trifft der Vertragsarzt, die Entscheidungsstruktur ist Vertragsarztrecht. Hier kommt am besten klar, wer systematisch vorgeht. Zu einer Aussage, die Vertragsärzten Sicherheit bietet und einer rechtlichen (gerichtlichen) Prüfung Stand hält, führt der Ent-

scheidungsweg nach drei Schritten. Dabei sollte systematisch vorgegangen werden. Hilfreich ist die Vorstellung eines Ampelsystems: Nur wenn die Ampel der ersten Ebene auf „grün“ steht, geht es zur zweiten und dort auch nur bei „grün“ zur dritten Ebene. Erst wenn die Ampel auch in der dritten Ebene auf „grün“ steht, handelt es sich um eine Kassenleistung. Rot schon in der ersten Ebene führt sofort zu IGeL, ansonsten erst, wenn auf der zweiten oder dritten Ebene die Ampel auf „rot“ steht.

Erste Entscheidungsebene: Beurteilungsspielraum Krankheit

Jede der drei Ebenen umfasst einen Beurteilungsspielraum des Vertragsarztes. „Beurteilungsspielraum“ ist ein juristischer Fachbegriff, der eine vorteilhafte Aussage enthält. Eine genaue Definition steht nicht fest und der Inhalt ist verschiedenen Interpretationen zugänglich, weshalb ein Wertungsspielraum verbleibt, der von den Gerichten nicht voll prüfbar ist. Mit anderen Worten: Entscheidungen der Vertragsärzte sind (wenn sie systematisch richtig erfolgen) nur ganz eingeschränkt prüfbar. So bleibt – richtig verstanden – viel Freiheit für Vertragsärzte.

Kassenleistung kann nur die Diagnostik und Therapie einer Krankheit sein. Die ED ist grundsätzlich als Krankheit anerkannt (BSGE 85, 36; 94, 302). Diagnostik und Therapie als Kassenleistung scheiden aber aus, wenn der Mann den Vertragsarzt aufsucht, weil er meint, seine

sexuelle Leistungsfähigkeit sei eingeschränkt. Keine behandlungsbedürftige Krankheit innerhalb der vertragsärztlichen Versorgung liegt beispielsweise bei altersbedingtem Kräfteabbau vor. Das auf der natürlichen Entwicklung beruhende Geringerwerden der Kräfte im Alter ist für dieses Lebensalter typisch und daher nicht von vornherein ein regelwidriger Zustand (Kasseler Kommentar – Höfler, Sozialversicherungsrecht, Band 1, Stand April 2010, Rd.-Nr. 14 a zu § 27 SGB V). Vertragsärztliche Behandlung ist auch nicht nötig bei regelwidrigen Körper- und Geisteszuständen, die schon durch eine Änderung der Lebensführung oder einfache Maßnahmen der Gesunderhaltung behoben werden können; in Betracht kommen Störungen im Befinden aufgrund ungünstiger Lebensgewohnheiten, z.B. Schlafmangel (Kasseler Kommentar, a.a.O., Rd.-Nr. 23 zu § 27 SGB V), und nikotin- und alkoholinduzierte Erektionsstörungen. Bei der Abgrenzung der nichtbehandlungsbedürftigen Erektionsstörung zur behandlungsbedürftigen ED ist bei der Anamneseerhebung die Definition von Bedeutung: Als ED wird eine chronische Erektionsstörung von mindestens 6-monatiger Dauer definiert, wobei mindestens 60 % der koitalen Versuche erfolglos waren (Schill, Bretzel, Weidner, Männermedizin in der allgemeinmedizinischen und internistischen Praxis, München 2005, S. 126).

Zweite Entscheidungsebene: Beurteilungsspielraum Diagnostik/Therapie

Auf der zweiten Entscheidungsebene muss geklärt werden, ob die geplante Behandlung generell kassenüblich ist. Es handelt sich also um eine abstrakte Bewertung (Beispiel: Die Dopplersonografie ist Kassenleistung).

Wenn eine geplante Behandlung bei der ED keine Kassenleistung ist (Beispiel: Klassische Nadelakupunktur), muss eine privatärztliche

Behandlung erfolgen, da der Vertragsarzt sich ansonsten schadensersatzpflichtig macht und disziplinarrechtlich belangt werden kann.

Dritte Entscheidungsebene: Beurteilungsspielraum Behandlungsfall

Eine generelle Kassenleistung ist aber immer noch daraufhin zu prüfen, ob sie im Behandlungsfall auch wirtschaftlich ist, wobei der Vertragsarzt einen sehr großzügigen Beurteilungsspielraum hat und im Rahmen seiner Therapiefreiheit eigenverantwortlich handeln kann. D. h., kein Patient kann den Arzt zu einer bestimmten Behandlung zwingen, mag diese auch generell kassenüblich und sogar wirtschaftlich im Behandlungsfall sein. Der Vertragsarzt hat immer die Möglichkeit, im Rahmen seiner Therapiefreiheit eine andere Behandlung zu wählen und dem Patienten vorzuschlagen. Diese kann dann nach Aufklärung des Patienten und mit seiner Einwilligung im Rahmen seines Selbstbestimmungsrechts erfolgen.

Ein Beispiel: Die Dopplersonografie ist grundsätzlich Kassenleistung, also Sachleistung per Versichertenkarte. Auf der dritten Entscheidungsebene wird sie aber medizinisch nicht notwendig, wenn der sich mit einer Potenzstörung vorstellende Patient nach dem diagnostischen Gespräch bereits die Diagnose „ED“ hat. Würde die Dopplersonografie dann per Versichertenkarte noch abgerechnet, wäre dies unwirtschaftlich. In diesem Falle muss die Dopplersonografie privatärztlich angeboten, durchgeführt und abgerechnet werden.

Diese dritte Entscheidungsebene enthält den am weitesten gehenden Beurteilungsspielraum des Vertragsarztes. Wichtig ist eine gute Dokumentation, wenn eine generell kassenübliche Behandlung im Behandlungsfall als nicht zweckmäßig, unwirtschaftlich oder medizinisch nicht notwendig eingestuft wird.

Die rote Ampel auf der zweiten Entscheidungsebene

Bei der generellen Beurteilung der geplanten Diagnostik oder Therapie rund um die ED dürfen manche Behandlungen grundsätzlich nicht als Sachleistung per Versichertenkarte erbracht werden. Hierzu zählen beispielsweise nicht anerkannte psychotherapeutische Gesprächsleistungen (wie NLP) oder Akupunktur.

Patientenkommunikation und rechtliche Regeln

Wie kann man Patienten den eng begrenzten Leistungsumfang in der GKV erklären? Ein Vorschlag: „Stellen Sie sich einen Fußball vor, der umfasst alle Behandlungsmethoden und Arzneimittel, die es bei der Erkrankung gibt. Und in diesem Fußball ist ein Tennisball, der die Kassenleistungen enthält, die mit der Versichertenkarte abgerechnet werden dürfen.“ Ansonsten gelten bei privatärztlicher Behandlung der ED dieselben juristischen Eckpunkte, wie bei allen privatärztlichen Behandlungen von Kassenpatienten durch Vertragsärzte: Schriftliches Einverständnis/Behandlungsvertrag vor Beginn der Behandlung, ausreichende Aufklärung, GOÄ-Abrechnung.

Licht im Dunkeln

Die Antwort auf die Frage „Kasse oder privat?“ ist keine „Kaffeefatzleserei“, und kein Vertragsarzt muss die Regie aus der Hand geben. Mit dem Drei-Entscheidungsebenen-Ampelmodell ist das Thema beherrschbar, und Vertragsärzte sind auf der rechtssicheren Seite. ◀

Dr. jur. Frank A. Stebner, Fachanwalt für Medizinrecht, Salzgitter

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



European Cancer Congress 2013 (ECCO-ESMO-ESTRO)

Metastasiertes Nierenzellkarzinom: Tumoransprechen korreliert mit dem Gesamtüberleben

Der Grad des Tumoransprechens unter einer Therapie korreliert beim metastasierten Nierenzellkarzinom (mRCC) mit der Länge des Gesamtüberlebens (OS) und kann als ein unabhängiger prognostischer Faktor herangezogen werden [1]. Das belegen aktuelle Daten, die auf dem European Cancer Congress 2013 (ECCO-ESMO-ESTRO) in Amsterdam vorgestellt wurden. Die Korrelationsanalyse zeigte für die Erstlinie, dass mRCC-Patienten mit dem höchsten Ansprechen (100 % bis 60 % Tumorschrumpfung) das höchste mediane OS mit 54,5 Monaten aufwiesen. Bei Patienten mit einem Tumorrückgang von 30 % bis 0 % betrug das mediane OS 16,6 Monate, bei einem Tumorzuwachs von mehr als 20 % lag das mediane OS bei 7,3 Monaten. „Unsere Untersuchung hat gezeigt, dass mRCC-Patienten mit dem höchsten Ansprechen – definiert als Grad der Tumorschrumpfung – im Median auch das längste Gesamtüberleben aufwiesen“, sagte PD Dr. med. Viktor Grünwald (Aachen) bei der Präsentation der Daten [2]. „Dieses Resultat bestätigt die hohe klinische Relevanz des Ansprechens auf eine mRCC-Erstlinientherapie“, ergänzte Prof. Dr. Manuela Schmidinger (Wien) auf einer Fachmedienveranstaltung von Pfizer Oncology mit Blick auf die Praxis [3]. Sunitinib (Sutent®) wies mit 47 %* die höchste objektive Ansprechrate (ORR) auf, die bislang in einer Phase-III-Zulassungsstudie für eine mRCC-Erstlinientherapie gezeigt wurde [4-11]. Damit und mit einem medianen Gesamtüberleben von mehr als zwei Jahren ist der Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) ein Referenzstandard in der mRCC-Erstlinientherapie [5, 12]. Die Korrelation zwischen Tumoransprechen und Gesamtüberleben ließ sich auch in der mRCC-Zweitlinie beobachten [2]. Dies zeigte sich in der Analyse unter anderem anhand von Daten zu Axitinib (Inlyta®), einem hochselektiven Vascular

Endothelial Growth Factor (VEGF)-Inhibitor zur effektiven Fortsetzung der Behandlung nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin [13, 14]. In der Phase-III-Zulassungsstudie AXIS zeigte Axitinib für eine Zweitlinientherapie hohe Ansprechraten [13, 14].

mRCC-Erstlinientherapie: Ansprechen als wichtiger Wirksamkeitsparameter

In der aktuellen Korrelationsanalyse wurde der Einfluss des Ansprechens bzw. Tumorrückgangs unter verschiedenen Erstlinientherapien (TKIs und Interferon-alpha) auf das Überleben der mRCC-Patienten untersucht [1]. In der gepoolten Analyse (insgesamt 8 Phase II- und III-Studien) wurden von den 2 749 Patienten 1 059 mit Sunitinib behandelt, 560 Patienten erhielten INF-alpha, 359 erhielten Axitinib, mit Sorafenib wurden 355 Patienten behandelt, 208 erhielten Temsirolimus (Torisel®) oder Temsirolimus + INF-alpha (208). Patienten mit dem höchsten Tumorrückgang wiesen dabei das höchste mediane Gesamtüberleben von fast 55 Monaten auf. Im Vergleich: Bei Patienten mit einem Tumorzuwachs von mehr als 20 % lag das mediane OS bei 7,3 Monaten. „Der Grad des Tumorrückgangs korrelierte mit dem Gesamtüberleben, so dass das Ansprechen als unabhängiger prognostischer Faktor anzusehen ist“, sagte Grünwald. Demnach ist das Ansprechen ein wichtiger Wirksamkeits- und Prognoseparameter und damit ein relevantes Kriterium für die Therapieentscheidung in der Erstlinie. Mit Sunitinib sind in der Phase-III-Zulassungsstudie Ansprechraten (ORR) gemäß RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) von 47 %* gezeigt worden [4, 5] – dem Therapiezyklus entsprechend, gemessen nach einer vierwöchigen Therapie mit Sunitinib, unmittelbar vor einer zweiwöchigen Therapiepause. Das mediane OS betrug 26,4 Monaten im Sunitinib-Arm vs. 21,8 Monaten im INF-alpha-Arm (p=0,051) [5].

Tumoransprechen korreliert mit Gesamtüberleben auch in der Zweitlinie

Der Zusammenhang zwischen Ansprechrate und Länge des Gesamtüberlebens ließ sich auch in der mRCC-Zweitlinientherapie beobachten, betonte Dr. Grünwald [2]. In diesem Therapie-Setting ist seit Oktober 2012 mit Axitinib ein hochselektiver VEGF-Inhibitor für die mRCC-Therapie nach vorangegangener Therapie mit Sunitinib oder einem Zytokin verfügbar. In der Phase-III-Zulassungsstudie AXIS mit 723 vorbehandelten mRCC-Patienten zeigte sich beim ORR, dem sekundären Studienendpunkt, bei den mit Sunitinib vorbehandelten Patienten ein ORR von 11,3 % vs. 7,7 % unter Sorafenib (HR=1,48; p=n.s.). Bei der mit Zytokinen vorbehandelten Subgruppe war Axitinib Sorafenib mit einer ORR von 32,5 % (vs. 13,6 %) signifikant überlegen (HR=2,39; p=0,0002), ebenso wie in der Gesamtpopulation, in der unter Axitinib 19,4 % der Patienten ein objektives Ansprechen erreichten, im Vergleichsarm waren es 9,4 % (HR=2,06; p=0,0001) [13, 14]. ◀

Quelle: Pfizer Oncology

[1] Grünwald V, et al. 2013. European Cancer Congress 2013 (ECCO, ESMO, ESTRO), Amsterdam, Niederlande; Abstract no. 2702.

[2] Grünwald V. 2013. Proffered Papers Session, Sept., 29, European Cancer Congress 2013 (ECCO, ESMO, ESTRO), Amsterdam, Niederlande.

[3] Media Reception Pfizer Oncology: „Insights from Experts: Changing dynamics in advanced cancer“, 28.09.2013, Amsterdam RAI, Niederlande.

[4] Motzer RJ, et al. 2007. N Engl J Med. 356:115-124.

[5] Motzer RJ et al. 2009. J Clin Oncol 27:3584-3590.

[6] Motzer RJ, et al. 2007. J Clin Oncol 15:241s, Abstract 5024.

[7] Escudier B, et al. 2010. J Clin Oncol 2010;28:2144-2150.

[8] Rini BI, et al. 2010. J Clin Oncol 2010;28:2137-43.

[9] Sternberg CN, et al. 2010. J Clin Oncol 2010;28:1061-8.

[10] Sternberg CN, et al. ESMO 2010 (Präsentation LBA22).

[11] GSK Addendum for NICE Opinion 2010.

[12] Escudier B, et al. 2012. Ann Oncol 23 (Suppl 7):vii65-71.

[13] Rini BI, et al. 2011. Lancet 2011; 378: 1931-1939.

[14] Inlyta® Fachinformation, Stand: September 2012.

* „Aktuellste First-Line-Daten der Follow-up-Auswertung durch Prüfarzte“.

OAB-Therapie

Macht es Sinn, das Anticholinergikum zu wechseln?

Zu den potenziellen Strategien unter einer anticholinergen Therapie der überaktiven Blase (OAB) gehört der Wechsel zu pharmakologischen Alternativen – insbesondere bei Nichtansprechen oder intolerablen Nebenwirkungen. An erster Stelle ist Botulinumtoxin bei der therapierefraktären OAB zu nennen, das als invasive und passager irreversible Methode mit der Gefahr der Restharnbildung verbunden ist. Auch die deutlich höheren Therapiekosten sind vielfach ein Hindernis. Ob der Wechsel von einem Anticholinergikum zu einem β 3-Mimetikum (erwartete Zulassung in 2013) eine Alternative darstellt, bleibt abzuwarten. Die bisherigen Wirksamkeits- und Nebenwirkungsdaten suggerieren eher, dass sich die neue Substanz als Kombinationspartner für ein klassisches Anticholinergikum empfiehlt.

Ob der Wechsel zu einem kostengünstigen Generikum oder bei dessen Unwirksamkeit auf ein teureres Originalpräparat sinnvoll ist, taucht in der Literatur kaum auf. Die Cochrane Database attestiert nach Durchsicht von 32 randomisierten Studien allen untersuchten Anticholinergika eine nachgewiesene Effektivität in der Bekämpfung von Symptomen einer überaktiven Blase. Hinsichtlich der Nebenwirkungen werden alle Anticholinergika mit Ausnahme von unretdartiertem Oxybutynin wegen der häufigen gastrointestinalen Nebenwirkungen als „Mittel der Wahl“ bei der Behandlung der OAB gesehen.

Alter und Multimorbidität der Patienten stellen eine zunehmende Herausforderung im Praxisalltag dar

Der klassische OAB-Patient ist älter und multimorbid. Seine Multimorbidität führt zur Multimedikation und diese ist mit dem Risiko von Arzneimittelinteraktionen behaftet. So nehmen 38 % der über 85jährigen mehr als vier, weitere 16 % sogar mehr als sechs Medikamente ein. Das birgt das erhöhte Risiko der Arzneimittelinteraktionen, die bei acht Substanzen mit 100 % beziffert wird. Veränderungen der Nierenfunktion, der Leberfunktion, der Leberdurchblutung, des Verhältnisses

von Körperwasser zu Körperfett, dem Körpergewicht, dem Serumalbumin und der Magen-Darm-Beweglichkeit haben nicht nur zu dem pharmakologischen Motto „start low, go slow“ für den Hochbetagten geführt, sondern auch eine Reihe von Substanzen für die Therapie bei Älteren generell ächten lassen. Jeder vierte ältere Patient wird laut der sog. Priscus-Liste mit einem potentiell inadäquaten Präparat behandelt. Anticholinergika aus der Reihe der tertiären Amine werden als risikobehaftet beschrieben.

Alle Anticholinergika mit Ausnahme von Trospiumchlorid gehören zur Gruppe der tertiären Amine und werden über die Leber abgebaut. Beim Abbau über Zytochrome spielt genetischer Polymorphismus eine Rolle: Rund 10 % der Weißen gehören zu den „ultraschnellen Metabolisierern“, die Substrate des hepatischen Zytochrom-P-450-Systems besonders schnell abbauen und damit wirksame Serumspiegel kaum zulassen. Da unter Praxisbedingungen der genetische Polymorphismus nicht gemessen werden kann, könnte ein Wechsel von den tertiären Aminen bei entsprechendem Verdacht sinnvoll sein.

Die für den Abbau von tertiären Aminen verantwortlichen Leberenzyme können durch eine Vielzahl von Substanzen in ihrer Aktivität beschleunigt oder gehemmt werden. Bei gleichzeitiger Einnahme eines tertiären Amins in Kombination mit anderen Medikamenten ist eine Wirkverstärkung oder ein Wirkverlust möglich.

Trospiumchlorid als quartäres Amin wird nahezu unverändert über den Urin ausgeschieden. Dies bedeutet, dass die Substanz nicht nur über den Blutweg sondern auch über die Blaseschleimhaut, die Acetylcholinrezeptoren enthält, direkt wirkt. In diesem Zusammenhang hat ein Befund Interesse geweckt, das non-neuronales Acetylcholin an der Vermittlung von Dehnungsreizen der Harnblase beteiligt ist. Die Beeinflussung des urothelialen Acetylcholins wäre damit bei der therapierefraktären OAB nur mit Trospiumchlorid möglich.

Tertiäre Amine sind lipophil und können, indem sie in den Liquorraum gelangen, zentralnervöse Nebenwirkungen auslösen. Das quartäre Amin Trospiumchlorid kann als hydrophile Substanz die Blut-Hirn-Schranke

nicht in nennenswertem Umfang überwinden. Weder im Tierversuch noch beim Menschen konnte für Trospiumchlorid ein nennenswertes Anfluten im ZNS nachgewiesen werden. In Untersuchungen mit neuropsychiatrischen Methoden konnte Zusammenhang zwischen der kognitiven Leistungsfähigkeit und dem anticholinergen Serumspiegel nachgewiesen werden. Insbesondere bei vulnerablen Personen wie Hochbetagten, kognitiv/mental eingeschränkten und neurologisch Kranken sollte darauf geachtet werden.

Ein weiteres vermeintliches Argument für einen Anticholinergika-Wechsel könnte die Darreichungsform sein: Zunächst impliziert die Einmalgabe eine bessere Compliance, was bei der als Dauertherapie anzusehenden anticholinergen Therapie der OAB von Vorteil sein könnte. Dies erweist sich jedoch im Hinblick auf Therapietreue als nicht entscheidend. Vielmehr ist in vielen Situationen eine individuelle, fluide Dosierung des Anticholinergikums förderlich: So verlangt die unterschiedliche Ausprägung der OAB-Symptomatik, das unterschiedliche Erscheinungsbild der OAB im Tagesverlauf oder die Gefahr von Nebenwirkungen in besonderen Situationen wie z.B. die Therapie der OAB bei BPH in Vermeidung von Harnverhalten nach einer Dosisstufung anstelle einer Einmalgabe. Dies wird in der Praxis schon geübt: Die Dosierungen von Trospiumchlorid lagen bei einer Kombinationstherapie mit Tamsulosin zwischen 1x15 mg und dem 6-fachen mit 3x30 mg.

Vor einem Wechsel von einer anticholinergen Therapie zu einer Therapiealternative sollte eine individuelle, auf den einzelnen Patienten mit seinen pharmakologischen Besonderheiten abgestimmte, subtile und titrierende anticholinerge Therapie durchgeführt werden. Dabei sind die Kenntnis der für die Pharmakotherapie relevanten Altersveränderungen und das Wissen um die pharmakologischen Unterschiede zwischen den einzelnen Anticholinergika obligat. ◀

Nach dem Vortrag von Dr. med. Andreas Wiedemann, Witten.

Quelle: 17. Bamberger Gespräche 2013, Pressekonferenz Praxisfragen am 7. September 2013 in Bamberg.

mRCC-Therapien vergleichbar – Toxizitäts- und Lebensqualitätsparameter bestimmen die Therapieentscheidung

In der medikamentösen Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC) beeinflussen aktuelle Studienergebnisse den Therapiealgorithmus. „Alle für diese Indikation zugelassenen Substanzen sind in dem Punkt vergleichbar, dass sie ein progressionsfreies Überleben (PFS) von 10-11 Monaten ermöglichen“, sagte Prof. Markus Kuczyk (Hannover). „Der Arzt muss sich gemeinsam mit dem Patienten in Erst- und Zweitlinie vor allem an Toxizitätsprofilen und Lebensqualitätsparametern orientieren.“

Gutes Nebenwirkungsmanagement bedeutet effektive Therapie

Die ausführliche Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen ist für den erfolgreichen Therapieverlauf sehr wichtig, sagte Prof. Margitta Retz (München). Hypertonie tritt als Nebeneffekt bei allen TKI auf.

Meist ist diese Nebenwirkung medikamentös beherrschbar. Der Umgang mit den Antihypertensiva soll dem Patienten genau erklärt werden. Z.B. ist darauf hinzuweisen, in den TKI-Therapiepausen auch die Blutdruckmedikation zu reduzieren. Fatigue ist für die meisten Patienten generell eine unerträgliche Begleiterscheinung, da sie den Tagesablauf erheblich beeinträchtigen kann. Für berufstätige Patienten scheint die Vermeidung des Hand-Fuß-Syndroms dringlicher zu sein als für zu Hause betreute Patienten. Die orale Tablette werde einer intravenösen Therapie in der Regel vorgezogen. Geplante Therapiepausen – wie sie unter Sunitinib nach 14 Tagen möglich sind – werden von manchen Patienten gegenüber einer durchgängigen Therapie wie mit Pazopanib bevorzugt. Andere Patienten, die sich nach Therapieunterbrechung erst wieder zu einem erneuten Therapiebeginn „aufraffen“ müssten, entscheiden

sich hingegen eher für die durchgehende Therapie, sagte Retz.

Die COMPARZ-Studie ist der erste Head-to-Head-Vergleich zwischen zwei Tyrosinkinase-Inhibitoren – Sunitinib und Pazopanib. Beide Substanzen haben in der Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom eine vergleichbar hohe Effektivität erzielt. Deutliche Unterschiede gab es hingegen im Nebenwirkungsprofil. Unter Sunitinib kam es öfter zur Fatigue (63 versus 55 %) und zum Hand-Fuß-Syndrom (50 versus 29 %) sowie zu einer Thrombozytopenie (78 versus 41 %). Unter Pazopanib kam es dagegen häufiger zur Erhöhung der Leberwerte und einer Weißfärbung der Haare. *mk* ◀

Quelle: Satellitensymposium „Moderne Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms“ am 26.9.2013 in Dresden anlässlich des 64. DGU-Kongresses. Veranstalter: GSK

SOFIA-Studie

Wirksamkeit und Sicherheit von Fesoterodin bei älteren OAB-Patienten

Die Ergebnisse der SOFIA (Study of Fesoterodine in an Aging Population)-Studie bestätigen, dass mit Fesoterodin auch ältere OAB-Patienten wirksam und verträglich Therapie therapiert werden können. „In unserer Untersuchung mit 794 Patienten ab 65 Jahren konnten wir zeigen, dass das ZNS-sichere Antimuskarinikum Fesoterodin die teilweise sehr belastenden und folgenschweren OAB-Symptome auch in dieser Altersgruppe signifikant reduziert und gut vertragen wird“, berichtete PD Dr. Matthias Oelke (Hannover) auf der Fachpressekongferenz in Dresden.

SOFIA-Studie: Keine Veränderung im Ergebnis des Mini-Mental-Status-Tests

„Die SOFIA-Studie hat bewiesen, dass die Behandlung mit Fesoterodin mit kei-

ner Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten der Patienten im Alter ab 65 Jahren einhergeht“, so Oelke. „Es kam zu keiner Veränderung im Ergebnis des Mini-Mental-Status-Tests (MMST) im Vergleich zu Studienbeginn und der Placebobehandlung. Den MMST haben wir durchgeführt, um eine mögliche Beeinflussung des Antimuskarinikums auf die Kognition zu überprüfen.“ Dieses Ergebnis wird gestützt durch eine randomisierte, aktiv- und placebokontrollierte doppelblinde Crossover-Studie im Double-Dummy-Design mit gesunden Probanden zwischen 65 und 85 Jahren mit einem MMST-Ausgangswert von mindestens 26. Auch hier zeigte sich in validierten Testreihen unter der Einnahme von Fesoterodin keine Veränderungen unterschiedlicher kognitiver Fähigkeiten, darunter psychomotorische Schnelligkeit, ausführende Funktionen und Aufmerksamkeit.

SOFIA ist die größte prospektive Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der antimuskarineren OAB-Therapie bei älteren Patienten, sagte Oelke. Sie zeigt, dass auch in der Patientengruppe ab 65 Jahren mit Fesoterodin in flexibler Dosierung eine gute Symptomreduktion erzielt werden kann. In der 12-wöchigen doppelblinden placebokontrollierten Studie wurde die durchschnittliche Anzahl der Drangepisoden in 24 Stunden bei Fesoterodinegabe signifikant stärker reduziert als unter Placebo (-3,5 vs. -1,9; $p < 0,001$). Ebenso sank die durchschnittliche Anzahl der Miktionen unter Fesoterodin tagsüber und nachts um signifikante -1,9 bzw. -0,5 (vs. -0,9 bzw. -0,3 unter Placebo; $p < 0,001$ bzw. $p < 0,03$). Auch die Odds des von den Patienten berichteten Behandlungserfolgs waren im Fesoterodin-Arm deutlich größer als unter Placebo ($p < 0,001$). *Red.* ◀

Pressekongferenz: „Fesoterodin – individualisierte Therapie der überaktiven Blase für jedes Alter?“ am 27.09.2013 anlässlich des 65. DGU-Kongresses in Dresden. Veranstalter: Pfizer Pharma GmbH.

Metastasierter kastrationsresistenter Prostatakrebs Chemotherapie ein wichtiger Therapiebaustein

Das Therapiespektrum von Prostatakrebs wurde in den letzten Jahren durch die Zulassung neuer Wirkstoffe erweitert. Das verbessert auch die Überlebenschancen für Patienten im fortgeschrittenen, metastasierten Stadium der Krankheit. Aktuell werden verschiedene Therapiealgorithmen diskutiert, und es gilt, die richtige Therapie zum richtigen Zeitpunkt einzusetzen. Dabei sollte die Potenz der Chemotherapie nicht unterschätzt werden, betonte Dr. Stefan Machtens (Bergisch Gladbach) anlässlich der 4. Expertise Prostata in Eltville.

Für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) ist die Chemotherapie mit Docetaxel (Taxotere®) und Cabazitaxel (Jevtana®) für ein möglichst langes Überleben bei guter Lebensqualität unverzichtbarer Therapiebaustein. Daher sollten bei der Auswahl der individuell besten Therapiesequenz keine Entscheidungen getroffen werden, die den Einsatz der Chemotherapie ausschließen oder einschränken, so das Fazit der Experten in Eltville.

Maximale Überlebenszeit bei guter Lebensqualität wird erreicht, wenn Patienten mit mCRPC im Idealfall alle derzeit verfügbaren Therapieoptionen erhalten, erläuterte PD Dr. med. Sebastian Rogenhofer (Bonn). Nach Versagen der Androgendeprivationstherapie (ADT) und gegebenenfalls sekundärer Hormontherapie mit Abirateron ist das die First-line-Chemotherapie mit Docetaxel.

Nach Docetaxel-Versagen stehen in der Second-Line-Therapie die Wirkstoffe Cabazitaxel, Abirateron oder Enzalutamid zur Verfügung. Die richtige Therapiesequenz muss im Einzelfall individuell gewählt werden.

Überlebensvorteil durch Therapiekontinuum Docetaxel gefolgt von Cabazitaxel

Durch den Einsatz beider Taxane Docetaxel First-line und Cabazitaxel Second-line lasse sich die Überlebenszeit der Patienten auf median fast 30 Monate deutlich verlängern. Eine post-hoc-Analyse der Cabazitaxel-Zulassungsstudie TROPIC zeigt zudem, dass der initiale Überlebensvorteil unter Cabazitaxel gegenüber Mitoxantron bei mit Docetaxel vorbehandelten Patienten auch nach zwei Jahren anhielt (27 % vs. 16 %). Für das Therapiekontinuum aus Docetaxel und Cabazitaxel spricht auch das in einem Update der TROPIC-Studie gezeigte mediane Gesamtüberleben von 29,4 Monate im Cabazitaxel-Arm vs. 25,0 Monate im Mitoxantron-Arm (Abb.). Im klinischen Alltag sind beide Taxane gut handhabbar und werden von den Patienten in der Regel gut vertragen. Aufgrund der hohen Wirksamkeit bilden sich tumorbedingte Beschwerden zumeist schnell zurück. Im britischen Compassionate Use Programm (CUP) von Cabazitaxel stieg die Anzahl der schmerzfreien Patienten deutlich von 22 % auf 57 %.

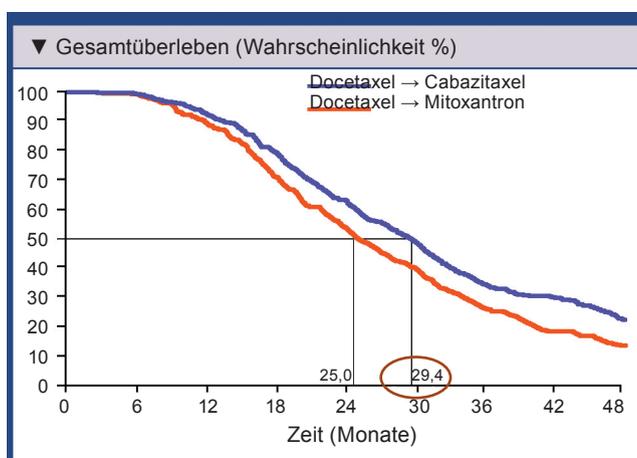
„Die Chemotherapie ist keine ultima ratio, sondern sollte frühzeitig in den Therapieplan eingebaut werden, bevor die Patienten durch andere Therapien geschwächt werden und die Chemotherapie gar nicht mehr erhalten“, betonte Rogenhofer. Dies gelte insbesondere für Patienten im geschwächten Allgemeinzustand. Die neuen endokrinen Substanzen lassen sich auch noch im Anschluss an die Chemotherapie einsetzen. Untersuchungen zeigen darüber hinaus, dass die Therapiesequenz aus First-line-Chemotherapie mit Docetaxel gefolgt von Cabazitaxel Second-line gefolgt von einer endokrinen Behandlung mit z.B. Abirateron oder Enzalutamid eine längere mediane Überlebenszeit induziert, als wenn die Patienten nach Docetaxel-Versagen zunächst endokrin behandelt werden und erst dann Cabazitaxel erhalten.

Chemotherapie bei aggressiven Tumoren

Grundsätzlich gilt, dass insbesondere Patienten mit aggressiver Tumorbiologie und/oder hoher Krankheitslast von einer Chemotherapie profitieren, erläuterte Rogenhofer. Prädiktive Marker hierfür sind ein hoher Gleason Score, schlechtes Ansprechen auf eine primäre ADT, das Vorliegen viszeraler Metastasen sowie tumorbedingte Beschwerden.

Post-hoc-Analysen der TROPIC-Studie lassen erkennen, dass Patienten mit hohem (7-10) und niedrigem Gleason Score gleich gut auf die Second-line-Therapie mit Cabazitaxel ansprechen. Im CUP von Abirateron sprachen Patienten mit hohem Gleason Score (8-10) hingegen weniger gut auf Abirateron an als jene mit niedrigem Gleason Score. Patienten, die auf die ADT schlecht ansprechen, scheinen das auch bei einer sekundären Hormontherapie zu tun. Sie sollten bevorzugt eine Chemotherapie erhalten. Selbst Patienten, die auf die First-line-Chemotherapie mit Docetaxel nur kurz angesprochen haben, profitieren Second-line von Cabazitaxel. Hingegen scheint Abirateron bei Docetaxelrefraktärität wenig effektiv zu sein. Das Alter der Patienten ist kein Ausschlusskriterium für die Chemotherapie. Im CUP von Cabazitaxel profitierten ältere (>65 Jahre) und jüngere Patienten gleichermaßen von der Second-line-Chemotherapie mit Cabazitaxel. mk ◀

Quelle: Fachpresseworkshop „4. Expertise Prostata“ am 14.08.2013 in Eltville. Veranstalter: Sanofi.



TROPIC-Studie: Update zum Gesamtüberleben unter Therapiekontinuum Docetaxel → Cabazitaxel vs. Docetaxel → Mitoxantron (nach Sartor AO, et al. 2011. JCO Suppl 29: Poster 4525, präsentiert beim ASCO 2011).

**Neu:
MODULITH SLX-F2 »connect«
Intelligente Verbindung
modernster Technologien**

Auf dem diesjährigen DGU-Kongress in Dresden präsentierte Storz Medical ein neues multifunktionales System für die Urologie, das MODULITH® SLX-F2 »connect«. Im Hinblick auf Multifunktionalität, Ergonomie und Wirtschaftlichkeit setzt das moderne System neue Maßstäbe in der Urologie. Bei allen medizinischen Interventionen, insbesondere bei der Behandlung von Harnsteinleiden bietet der MODULITH® SLX-F2 »connect« bestmögliche Arbeitsbedingungen. Speziell bei perkutanen Eingriffen wie der PCNL werden besondere Anforderungen an die Ergonomie gestellt. Die geforderte Zugänglichkeit zum Patienten wird hierbei durch ein einzigartiges Feature erreicht, das den MODULITH® SLX-F2 »connect« klar von anderen multifunktionalen Lithotripsie-Systemen abhebt: Die Drehung der Röntgenröhre in Obertischposition. Seitlich des Tisches wird der wichtige Aufenthaltsbereich geschaffen, von dem aus der Operateur komfortabel die Punktion der Niere direkt am Gerät durchführen kann. Gleichzeitig wird der moderne Röntgenflachdetektor mit einer Größe von 43x43 cm patientennah unter dem Behandlungstisch positioniert. Die Größe des Detektors erlaubt es, den gesamten Urogenitaltrakt im Röntgenbild darzustellen. Selbstverständlich kann der Röntgendetektor auch bei diagnostischen Interventionen, z.B. der Urographie, hervorragend eingesetzt werden. Auch die Einbindung und zentrale Steuerung aller verfügbaren Karl-Storz-Endoskopiegeräte über Touchscreen ist mit dem neuen System möglich.

Bei einer Stoßwellenbehandlung wird die Röntgenröhre einfach in Untertischposition geschwenkt. Die hohe Eindringtiefe sowie der duale Fokus der elektromagnetischen Stoßwellenquelle ermöglichen eine effiziente und nicht invasive Steinbehandlung auch bei adipösen Patienten. Die bewährte Patientenfolie sowie der weite Energiebereich erlauben zudem eine äußerst komfortable Lagerung und Behandlung auch von Kindern. ◀

Quelle: STORZ MEDICAL

**Ejaculatio praecox
Wer früher kommt, geht zu spät zum Arzt!**

Ejaculatio praecox (EP) ist die häufigste Sexualstörung bei Männern im Alter zwischen 18 und 60 Jahren. Die Prävalenz von EP beträgt konsistent 20 % und ist über alle Altersgruppen gleich verteilt. Wichtig für eine erfolgreiche Therapie ist die Unterscheidung zwischen der primären (lebenslangen) und der sekundären (erworbenen) Form der Ejaculatio praecox. Die lebenslange EP-Form betrifft etwa 65 % der Patienten seit ihrer Jugend, erinnerte Dr. med. Thomas Kreutzig (Koblenz) auf einem Symposium von Berlin-Chemie anlässlich des DGU-Kongresses. Bei der lebenslangen Form liegt eine genetische Prädisposition, ein Polymorphismus des 5-HT-Transporters vor. „Diese Patienten profitieren eher von Pharmako- als von Sexualtherapie“, sagte Kreutzig. Die erworbene Form der EP tritt dagegen erst nach Jahren eines normalen Ejakulationsverhaltens auf und ist häufig Folge einer Erektionsstörung, einer Prostatitis oder Hyperthyreose. Bei dieser Störung müssen immer erst andere Krankheiten ausgeschlossen bzw. diese zuerst therapiert werden, betonte Kreutzig.

Der kurzwirksame Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Dapoxetin (Priligy®) wurde extra für die bedarfsgerechte EP-Behandlung entwickelt. Der Wirkstoff wird schnell absorbiert, hat eine kurze initiale Halbwertszeit von ca. 90 Minuten und wird rasch vom Körper ausgeschieden. In fünf klinischen Phase-III-Studien mit über 6 000 Patienten wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dapoxetin untersucht. Dapoxetin verlängerte die intravaginale Ejakulations-Latenzzeit (IELT) signifikant.

Dr. Kreutzig betonte, dass es essentiell sei, bereits vor Therapiebeginn mit dem Patienten über seine Erwartungshaltung hinsichtlich der Therapie zu sprechen. Auch ein Follow-up-Termin sei zu empfehlen, um die Wirksamkeit und die Verträglichkeit der Therapie zu überprüfen. Schließlich könnte bei Bedarf, unter Berücksichtigung der Fachinformation, eine Dosisanpassung von 30 mg auf 60 mg erfolgen. Auch legen die Studiendaten nahe, dass die Verlängerung der IELT mit Fortschreiten der Therapie meist noch zunimmt. Neben einer Verlängerung der IELT kann die Therapie mit Dapoxetin den Männern und ihren Part-

nerinnen auch zu einer höheren sexuellen Lebensqualität führen.

Sexuelle Probleme sind keine „Lifestyle“-Sorgen

Prof. Hartmut Bosinski (Kiel) fragt während der Anamnese „Gibt es Probleme im Bereich der Sexualität?“ und gibt zu, dass manche Patienten nicht gleich beim ersten Besuch in der Praxis, aber dann doch spätestens beim zweiten darüber reden. Etwa 2/3 der Hausärzte fühlen sich unsicher beim Thema Sex und 87 % der Ärzte sagen, das Medizinstudium hat sie darauf nicht vorbereitet, analysierte Bosinski. Sexualität befriedige die psychosozialen Grundbedürfnisse nach Bindung, Nähe und Geborgenheit. Störungen hätten daher neben unmittelbaren Auswirkungen auf die Partnerschaft auch mittelbare, negative Folgen wie ein verändertes Selbstbild oder vermindertes Selbstwertgefühl, erläuterte Bosinski. Wird das natürliche Bedürfnis nach Sexualität nicht erfüllt, sind Morbidität und Mortalität drastisch erhöht. Denn die sexuelle Störung führt zu enormer Frustration und kann nicht als Lifestyle-Problem abgetan werden.

Tipps für das Patientengespräch zu sexuellen Themen bietet auch der Therapie-Leitfaden Ejaculatio praecox. Der kompakte Leitfaden wurde für den Praxisalltag konzipiert und von Experten aus unterschiedlichen Fachrichtungen (Urologie, Andrologie, Psychologie, Sexualmedizin) erstellt. Er enthält Fragen für eine zielführende Anamnese und rasche Diagnose des vorzeitigen Samenergusses. Darüber hinaus werden die verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten bei vorzeitigem Samenerguss aufgeführt. Der Leitfaden kann über den Außendienst von Berlin-Chemie bezogen werden. ◀

Autor: Dr. med. Nana Mosler

Quelle: Symposium „Sex in der urologischen Praxis – von Prävention bis Kommunikation“ anlässlich des 65. DGU-Kongresses am 26. September 2013 in Dresden. Veranstalter: Berlin-Chemie AG.



BPH/BPS

Kombinationstherapie ab moderaten Beschwerden anbieten

Zur Behandlung des benignen Prostata-syndroms (BPS) stehen verschiedene Wirkstoffklassen zur Verfügung, die zum Teil auch miteinander kombiniert werden. Die 2013 aktualisierten EAU-Leitlinien empfehlen für Patienten mit moderaten bis schweren BPH-Symptomen und LUTS sowie bestehendem Krankheitsprogressionsrisiko den Einsatz der fixen Kombination aus dem Alphablocker Tamsulosin und dem 5-Alpha-Reduktase-Inhibitor (5-ARI) Dutasterid. Um eine Progression der Erkrankung zu verhindern, sollte die Kombination möglichst frühzeitig eingesetzt werden, waren sich Experten auf einem Symposium anlässlich des DGU-Kongresses in Dresden einig.

Kombinationstherapie vereint die unterschiedlichen Wirkweisen von zwei Medikamentenklassen

In der Kombinationstherapie werden die unterschiedlichen Wirkweisen von zwei Medi-

kamentenklassen miteinander vereint: Der Alphablocker verbessert bereits nach einer bis zwei Wochen die Symptome und die Harnstrahlrate. Der 5-ARI reduziert das Prostata-volumen und führt zu einer nachhaltigen Symptomverbesserung, wodurch Komplikationen wie akuter Harnverhalt und BPH-bedingte Operationen auf lange Sicht verhindert werden können.

Um die Progression der Erkrankung zu verzögern, sollte die Kombinationstherapie möglichst früh beginnen

Die Kombination Tamsulosin und Dutasterid ist die am besten durch Studiendaten belegte Therapieoption. Die Ergebnisse der CombAT-Studie (Combination of Avodart® and Tamsulosin) zeigen, dass durch die dauerhafte Kombinationstherapie mit dem Alphablocker Tamsulosin und dem 5-ARI Dutasterid das relative Risiko für akute Harnverhalte oder eine BPH-bedingte Operation gegen-

über der Tamsulosin-Monotherapie bei Patienten mit moderaten bis schweren Symptomen über vier Jahre signifikant um etwa 66 % gesenkt werden kann. Die Kombinationstherapie ist gegenüber Tamsulosin-Monotherapie in der Reduktion der Nykturie nach vier Jahren überlegen.

Fazit

Die Kombinationstherapie Alphablocker und 5-ARI wird bei moderaten Symptomen, Prostata-volumen ≥ 30 ml und PSA $\geq 1,5$ ng/ml als effiziente medizinische Behandlung für einen Langzeit-Therapieerfolg bei Männern mit BPH und Progressionsrisiko empfohlen. Sie verlängert gegenüber den Einzeltherapien signifikant die Zeit bis zu einer klinischen Progression und verbessert signifikant die Gesamtsymptomatik. *Red. ◀*

Quelle: BPS-Symposium anlässlich des DGU-Kongresses „Das benigne Prostatasyndrom - Lösung für Patientenbedürfnisse durch leitliniengerechte Therapie“ am 26.09.2013 in Dresden. Veranstalter: GSK.

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
PD Dr. med. Andreas Eisenhardt
Dr. med. Tobias Jäger
Dr. Renate Leinmüller (le)
Dr. Rolf Manz (rm)
Dr. med. Thomas Stadler
Dr. med. Alwin Weber

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

Layout/Satz:
Tobias Schindler

Wissenschaftlicher Beirat:
Dr. med. A. Bannowsky
Prof. Dr. med. H.M. Behre
Prof. Dr. med. Christian Doehn
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: 2196-4874

Anzeige