

# urologen.info

Ausgabe 4 • September 2013 • 11. Jahrgang

In dieser Ausgabe:

## Steinkrankheit

Metaphylaxe  
Effektive Waffe gegen  
hohe Rezidivraten

Nephrolithiasis und  
Nephrokalzose bei Mu-  
tationen des Vitamin-D-  
24-Hydroxylase-Gens

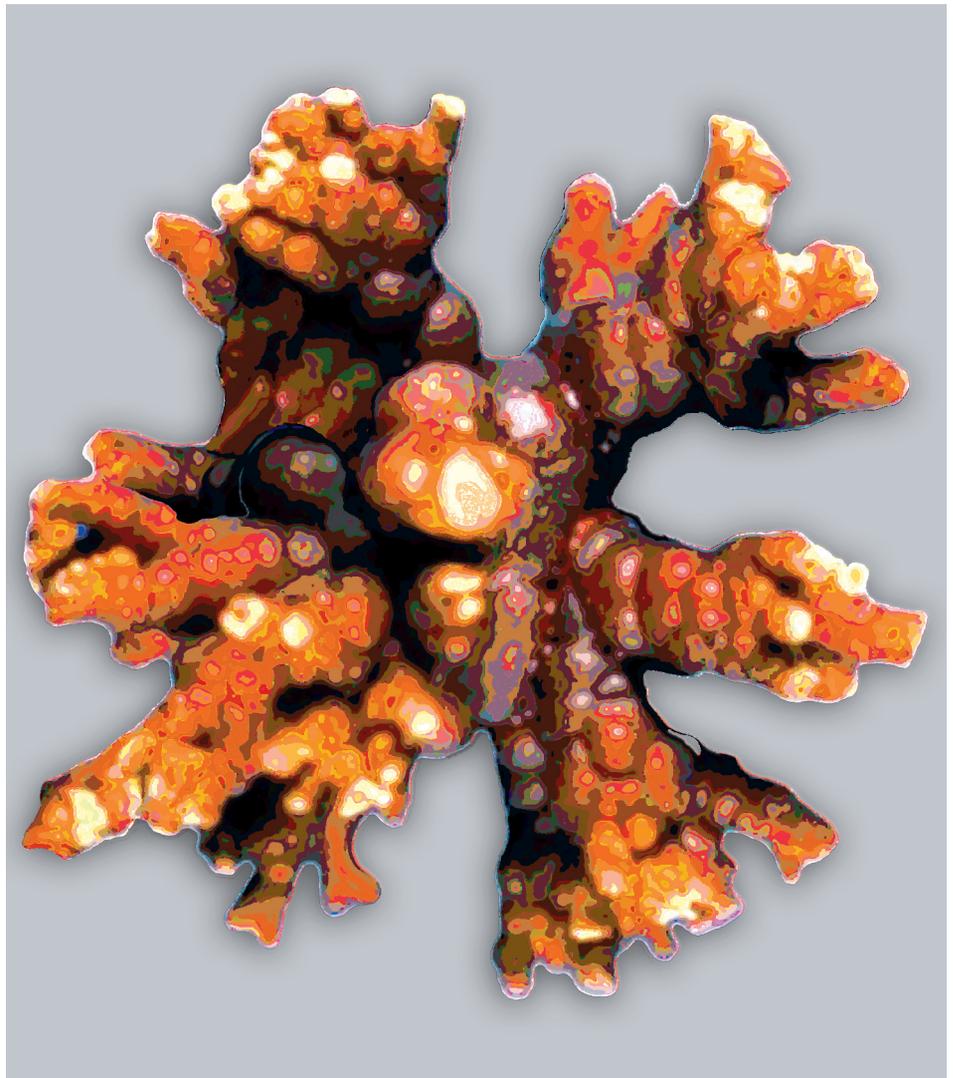
S.T.O.N.E. Nephroli-  
thometrie: Neues chirur-  
gisches Klassifizierungs-  
system für Nierensteine

## Uro-Onkologie

PCa-Progression  
Verbindung zwischen  
Androgenrezeptor  
und c-Myc

## Mit Recht an Ihrer Seite

Was bei der Entscheidung  
für eine Zweigpraxis alles  
zu beachten ist



[www.andrologen.info](http://www.andrologen.info) • [www.urologen-infoportal.de](http://www.urologen-infoportal.de)

**MANN**  
LEVITRA®  
Tadalafil

Anzeige

# Inhalt

## UROLOGIE

Metaphylaxe: Effektive Waffe gegen hohe Rezidivraten	112
Nierensteinkrankheit bei entzündlicher Darmerkrankung	115
Nephrolithiasis und Nephrokalzose bei Mutationen des Vitamin-D-24-Hydroxylase-Gens	116
S.T.O.N.E. Nephrolithometrie: Neues chirurgisches Klassifizierungssystem für Nierensteine	118
Das kommensale <i>Actinobaculum schaalii</i> im Urogenitalbereich	120
Prostatavolumen von Männern mit Rückenmarksverletzung	120

## ANDROLOGIE

Anstieg endothelialer Vorläuferzellen unter Testosterontherapie	121
Hodenvolumen und kardiovaskuläre Gesundheit	121
Enuresis in der Kindheit – Ejaculatio praecox im Mannesalter	122
Ejaculatio praecox und sexueller Dysstress bei der Partnerin	122
Sekundärer Hypogonadismus	
Trans-Isomer des Clomifens normalisiert Testosteron	124
Kryokonservierung von Spermatozoen	125
Fertilität und Sport	125

## URO-ONKOLOGIE

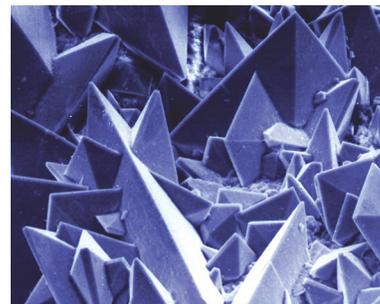
PSA-Diskussion	126
Intermittierende vs. kontinuierliche ADT bei fortgeschrittenem PCa	127
<i>BRCA1</i> - und <i>BRCA2</i> -Keimbahnmutationen bei Prostatakrebs	127
PCa-Progression: Verbindung zwischen Androgenrezeptor und c-Myc	128
Viszerale Adipositas und Aggressivität von Nierenzellkarzinomen	130
Adipositas in der Adoleszenz und paternale Herkunft als Prädiktoren für Nierenzellkarzinom	130
mRCC: Pazopanib versus Sunitinib in der Erstlinientherapie	131
Wird zu viel operiert? Interview Mit Dr. Jörn H. Witt (Gronau)	132
mRCC: Active Surveillance vor systemischer Therapie?	132

## Mit Recht an Ihrer Seite

Nicht verschreibungspflichtige Arzneimitteln: Kein Rezept für chronisch Kranke	134
Was bei der Entscheidung für eine Zweigpraxis alles zu beachten ist	135

## Pharmainformationen/Meldungen

Impressum	143
-----------	-----



**112** Je nach Steinzusammensetzung und zu Grunde liegender Störung muss etwa die Hälfte der Betroffenen mit einem Steinrezidiv rechnen. Ein Drittel der Patienten erlebt sogar drei oder mehr Rezidive. Durch eine adäquate Metaphylaxe lässt sich dieses Risiko deutlich reduzieren.



**132** Wird zuviel operiert? Wie sehen das die Urologen? Ein Interview mit Dr. Jörn H. Witt, Chefarzt der Urologie des St. Antonius-Hospitals in Gronau.



Titelbild: Kalzium-Nierenstein.

# Metaphylaxe

## Eine simple aber effektive Waffe gegen die hohe Rezidivrate des „Harnsteinleidens“



Dr. med. M. Addali  
(Gronau)

Die Inzidenz des Harnsteinleidens hat mit der industriellen Revolution und zunehmendem Wohlstand einen Wendepunkt bekommen. Auf Basis der verfügbaren epidemiologischen Daten verdreifachte sich in den letzten Jahren die Anzahl der Neuerkrankungen in Deutschland von 0,54 % auf 1,47 %. Die Prävalenzrate erhöhte sich von 4 auf 4,7 %. Dieser starke Anstieg hat sicherlich nicht nur gesundheitliche sondern auch ökonomische Konsequenzen auf unsere Gesellschaft. Die hierfür verantwortlichen Gründe sind vielseitig: Lifestyle (kochsalz- und proteinreiche Ernährung, habitueller Flüssigkeitsmangel, Immobilisation,

Nikotinkonsum, Stress, Klimaänderung...) und gesundheitsfördernde Faktoren (verbesserte medizinische Grundversorgung, Einsatz bildgebender Verfahren, vor allem der Ultraschall mit breiter Verfügbarkeit und einfacher Handhabung in der Steindiagnostik). Ein Problem stellt dabei die hohe Rezidivrate dar (**Tab. 1**). Je nach Steinzusammensetzung und zu Grunde liegender Störung muss etwa die Hälfte der Betroffenen in den folgenden Jahren mit einem Steinrezidiv rechnen. Ein Drittel der Patienten erlebt sogar drei oder mehr Rezidive. Durch eine adäquate Metaphylaxe lässt sich dieses Risiko deutlich reduzieren.

### Metaphylaxe als fester Bestandteil der Therapie

Die Steinbehandlung kann man in zwei Phasen gliedern:

**Die erste oder auch akute Phase** (ambulant oder stationär) dient der Schmerzlinderung und Steinsanierung. Hierbei wird je nach Steinlokalisation (intraparenchymatöser Stein, Nierenbeckenstein, Oberer-/Mittlerer-/Unterkelchstein, proximaler/distaler/intramuraler Harnleiterstein), Steingröße, Zusammensetzung und klinische Symptomatik das weitere Prozedere festgelegt. Hier stehen diverse Therapiestrategien und Verfahren zur Auswahl. Watchful waiting, Medical Expulsive Therapy, semi-invasive Methoden (extrakorporale Stoßwellen-Lithotripsie = ESWL, semirigide/flexible Ureterorenoskopie) oder invasive Maßnahmen (perkutane Nephrolithotomie (PCNL), laparoskopische, roboter-assistierte oder offene Steinsanierung).

**Die zweite Phase** beinhaltet die Rezidivmetaphylaxe mit dem Ziel durch teils konservative, teils medikamentöse therapeutische Empfehlungen, die hohe Wahrscheinlichkeit einer erneuten Steinbildung zu minimieren. Was bedeutet aber der Begriff Metaphylaxe? Warum überhaupt und in welchem Ausmaß soll sie erfolgen? Solche Fragen haben eine zentrale Bedeutung im Arzt-Patienten-Gespräch und sollen im Idealfall mit jedem Steinpatienten erörtert werden. Dieses Vorgehen wird ebenfalls von nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen: DGU (Deutsche Gesellschaft für Urologie), ... Alle Harnsteinbildner sollten auf die Maßnahmen der allgemeinen Harnsteinmetaphylaxe hingewiesen werden, EAU -European Association of

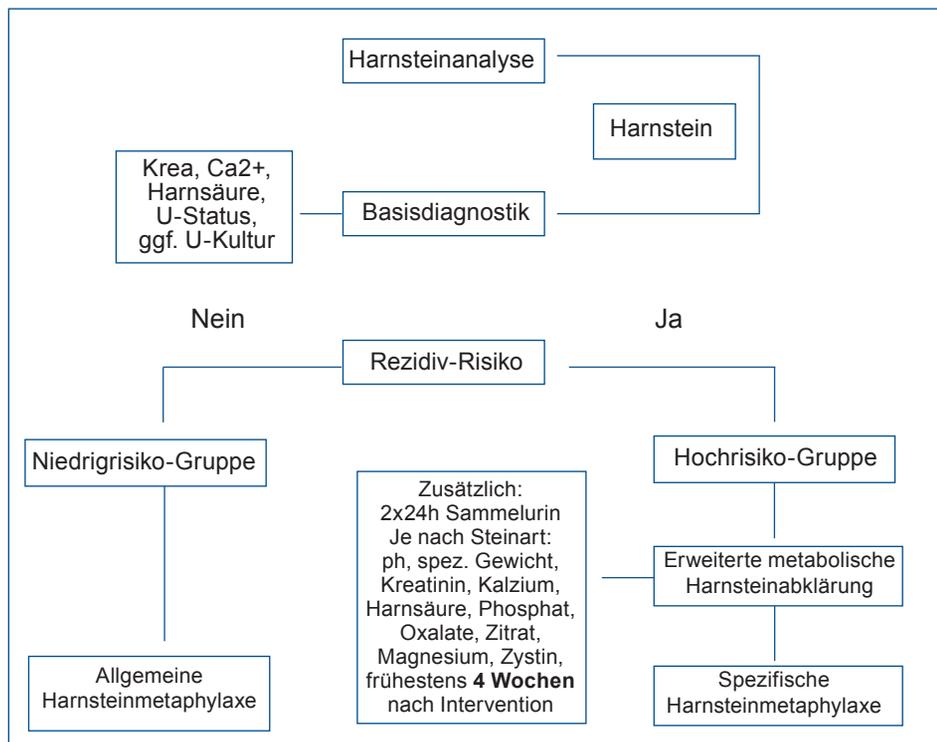


Abb. 1: Risikoabschätzung und Diagnostikalgorithmus.

**Tab. 1: Rezidivrate diverser Harnsteinarten** (nach Schneider et al, 2010)

Harnsteinart	Rezidivrate (%)
Kalziumoxalat	30 – 50
Infekt (Struvit-Apatit/ Ammoniumurat)	40 – 50
Brushit	50 – 60
Harnsäure	50 – 65
Zystin	60 – 90

Urology), ...„Every patient should be assigned to the low- or high risk group for stone formation. For both groups general preventive measures apply”.

### Metaphylaxe: risikoadaptiert

Mit dem Begriff Metaphylaxe beschreibt man die therapeutische Nachbehandlung bzw. Nachsorge eines Patienten nach erfolgreicher Steinsanierung. Sie ist risikoadaptiert und wird je nach Risikoprofil einzelnen Patienten (**Niedrigrisikogruppe/Hochrisikogruppe, Tab. 2**) in allgemeine oder steinartspezifische Harnsteinmetaphylaxe mit oder ohne Medikamente eingeteilt. Ziel ist dabei eine Übertherapie zu vermeiden, denn beispielsweise reicht bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil eine allgemeine Harnstein-Metaphylaxe völlig aus. Hierfür gilt eine weiterführende Dia-

**Tab. 3: Harnsteinarten und -häufigkeit**

Harnsteinart	Chemische Zusammensetzung	Mineralname	Häufigkeit (%)
Oxalate	• Kalziumoxalat-Monohydrat • Kalziumoxalat-Dihydrat	Whewellit Weddellit	70,4
Harnsäure und Urate	• Harnsäure • Harnsäure-Dihydrat • Monoammoniumurat	Uricit	11,0 1,0 0,5
Phosphate	• Magnesiumammoniumphosphat • Hexahydrat • Karbonatapatit • Kalziumhydrogenphosphat • Dihydrat	Struvit Dahllite Brushit	6,0 4,8 1,0
Genetisch determinierte Steine	• Zystin 0,4 0,4 • Xanthin • 2,8-Dihydroxyadenin		0,4
Iatrogene Steine	• Indinavir • Sulfonamide		

gnostik als Basis und Voraussetzung bei der Identifikation der diversen individuellen lithogenen Faktoren.

### Steinanalyse als Basisinstrumentarium der Metaphylaxe

Als wichtigster Bestandteil der Basisdiagnostik gilt die Steinanalyse, deshalb soll

jedes Konkrement (spontan abgegangen oder extrahiert) asserviert und untersucht werden. Nur dadurch kann eine genaue Aussage über die chemische Zusammensetzung des Steins getroffen werden (**Tab. 3**). Grundsätzlich sollten heutzutage Steinanalysen nur noch mittels Röntgendiffraktion, Infrarotspektrometrie oder Polarisationsmikroskopie (nur in wenigen

**Tab. 2: Hochrisikogruppe der Harnsteinbildner**

- Hoch rezidivierende Harnsteinbildung (≥3 Steine in 3 Jahren)
- Infektsteinbildung
- Harnsäure- und Uratsteinbildung (Gicht)
- Kinder und Jugendliche
- Genetisch determinierte Steinbildung
  - Zystinurie (Typ A, B und C)
  - Primäre Hyperoxalurie (PH)
  - RTA Typ I
  - 2,8-Dihydroxyadeninurie (APRT-Defizienz)
  - Xanthinurie
  - zystische Fibrose
- Brushitsteinbildung
- Hyperparathyreoidismus
- Gastrointestinale Erkrankungen
- (Morbus Crohn, Malabsorption, Kolitis)
- Einzelnierensituation
- Residuale Steinfragmente (3 Monate nach Steintherapie)
- Nephrokalzinose
- Bilaterale große Steinmasse
- Positive Familienanamnese

**Tab. 4: Allgemeine Harnsteinmetaphylaxe**

Trinkmetaphylaxe	Flüssigkeitszufuhr: 2,5 – 3,0 l/T zirkadianes Trinken harnneutrale Getränke Diurese: 2,0 bis 2,5 l/T Harndichte: < 1,010 kg/l
Ernährung	Gemüse/Früchte: je mind. 1 x/T KEINE Kalziumarme Diät: 1000 bis 1200 mg/T <sup>1)</sup> Kochsalzzufuhr: <6 g/d Eiweißzufuhr: 0,8 .1,0 g/kg max. 5–7 x pro Woche NIE 2/Tag KG/T <sup>2)</sup> Keine exzessive Zufuhr von Vitaminpräparaten <sup>1)</sup> Für Patienten mit Hyperkalziurie ab 8 mmol/d gelten andere Empfehlungen <sup>2)</sup> Bei Kindern ist der Eiweißbedarf altersabhängig und angepasst werden
Normalisierung allgemeiner Risikofaktoren	BMI zwischen 18 und 25 kg/m <sup>2</sup> (Richtwert für Erwachsene, bei Kindern nicht anwendbar) Stressbegrenzung Adäquate körperliche Bewegung Ausgleich hoher Flüssigkeitsverluste

Zentren verfügbar) durchgeführt werden. Die nasschemischen Verfahren gelten aufgrund ihrer Ungenauigkeit als obsolet.

Zwischenzeitlich kommt immer mehr die Dual-Energy-Computertomographie bei der primären Stein-

diagnostik zum Einsatz. Dabei gelingt durch die Anwendung definierter Algorithmen die sichere Unterscheidung zwischen harnsäurehaltigen und nicht-harnsäurehaltigen Nierensteinen. Solche Informationen sind klinisch bedeutungsvoll und sehr relevant. Sie können

die Therapieplanung mitbestimmen. So kann der behandelnde Arzt bei Harnsäurekonkrementen eine orale Chemolitholyse durch permanente Harnalkalisierung einleiten und so unnötige invasive Interventionen vermeiden.

### Metaphylaxe – Wie viel Diagnostik ist sinnvoll?

Bei Steinpatienten mit geringem Rezidivrisiko reichen zur Evaluierung der Dringlichkeit der Behandlung neben der klinischen Diagnostik (Anamnese, körperliche und radiologische Untersuchung) nur eine Basis-Laboruntersuchung (Kreatinin, Kalzium, sowie Harnsäure) sowie eine Basisurindiagnostik. Letztere beschränkt sich auf den Urinstatus mit der Bestimmung von pH, spezifischem Gewicht, Erythrozyten, Leukozyten, Nitrit und eine ergänzende Urinkulturuntersuchung bei positiven Infektzeichen. Bei Kindern soll zusätzlich Parathormon, Phosphat, Alkalische Phosphatase, Oxalat, Magnesium bestimmt und die Blutgasanalyse durchgeführt werden.

Eine erweiterte metabolische Harnsteinabklärung ergibt sich nur bei Patienten der Hochrisikogruppe mit den entsprechenden Risikofaktoren (**Tab. 2**). In solchen Fällen sollen engmaschige Kontrollen und ergänzende Diagnostik erfolgen. Hierfür wird nach einem Zeitintervall von mindestens vier Wochen nach Abschluss der primären Steintherapie die Quantifizierung der steinspezifischen lithogenen Substanzen (Kalzium, Oxalat, Harnsäure, Phosphat, Zystin) und Inhibitoren (Zitrat, Magnesium) an zwei konsekutiven 24h-Sammelurinen durchgeführt mit weiterer serologischer Abklärung (**Abb. 1**). Das entspricht auch den Empfehlungen der steinartspezifischen Abklärungsmodule der Deutschen Gesellschaft für Urologie.

### Allgemeine Harnsteinmetaphylaxe

Nach dem ersten Steinereignis und beim Fehlen von Risikofaktoren sind zur Metaphylaxe allgemeine Verhaltens- und Ernährungsumstellung meistens ausreichend. Hierbei ist von zentraler Bedeu-

**Tab. 5: Spezifische medikamentöse Metaphylaxe**

<b>Kalziumoxalatsteine</b>	<p><b>Bei Hyperkalziurie</b></p> <p><b>Primär</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alkalicitrate: 9 – 12 g/T oder Natriumbikarbonat: 1,5 g 3/T</li> </ul> <p><b>Sekundär</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hydrochlorothiazid: 25 – 50 mg/T</li> </ul> <p><b>Bei Hyperoxalurie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxalatarme Ernährung</li> <li>• Kalzium: <math>\geq 500</math> mg/T</li> <li>• Magnesium<sup>1)</sup>: 200 – 400 mg/T</li> </ul> <p><b>Bei Hyperurikosurie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Purinarmer Ernährung</li> <li>• Allopurinol: 100 – 300 mg/T</li> <li>• Analog zu den Harnsäuresteinen</li> </ul> <p><b>Bei Hypozitraturie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alkalicitrate: 9 – 12 g/T</li> </ul> <p><b>Bei Hypomagnesiurie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Magnesium<sup>1)</sup>: 200 – 400 mg/T</li> </ul> <p><sup>1)</sup>Kontraindiziert bei Niereninsuffizienz</p>
<b>Kalziumphosphatsteine</b>	<p><b>Bei Hyperkalziurie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hydrochlorothiazid: 25 – 50 mg/T</li> </ul> <p><b>Bei Urin-pH konstant &gt; 6,2</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L-Methionin<sup>1)</sup>: 200 – 500 mg 3/T</li> <li>• Ziel-Urin-pH 5,8 – 6,2</li> </ul>
<b>Harnsäuresteine</b>	<p><b>Harnsäureausscheidung &gt;4 mmol/T</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allopurinol: 100 mg/T</li> </ul> <p><b>Hyperurikosurie und Hyperurikämie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Allopurinol: 100 mg/T</li> </ul> <p><b>Bei Säurestarre Urin-pH konstant <math>\leq 6,0</math></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alkalicitrate: 9 – 12 g/T oder Natriumbikarbonat: 1,5 g 3/T</li> </ul> <p>Metaphylaxe: Ziel-Urin-pH 6,2 – 6,8 Chemolitholyse: Ziel-Urin-pH 7,0 – 7,2</p>
<b>Infektsteine</b>	<p><b>Bei Harnwegsinfekt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Testgerechtes Antibiotikum</li> </ul> <p><b>Bei Urin-pH &gt;7,0</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L-Methionin<sup>1)</sup>: 200 – 500 mg 3/T,</li> <li>• Ziel-Urin-pH 5,8 – 6,2</li> </ul> <p>• Alkalizitrate oder Natriumbikarbonat: Dosierung nach Urin-pH • Harndilution: Tagedrinkmenge &gt;3,5 l • Urin-pH Optimum: 7,5 – 8,5</p>
<b>Zystinsteine</b>	<p><b>Zystinausscheidung &lt;3,0 – 3,5 mmol/d</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ascorbinsäure: 3 – 5 g/T</li> <li>• Oder Tiopronin: 250 mg/d initial, max. 1 – 2 g/T</li> </ul> <p>Zystinausscheidung &gt;3,0 – 3,5 mmol/d</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiopronin (Obligat): 250 mg/T initial, max. 1 – 2 g/T</li> </ul> <p>Cave: Tachyphylaxie</p>

tung auf eine zirkardiane ausreichende Harndilution (über 2 L/Tag) zu achten. Zu empfehlen sind kalorienfreie, harnneutrale Getränke wie Mineral- oder Heilwässer sowie verdünnte Fruchtsäfte. Vermieden werden sollten Cola, Limonaden, oder alkoholische Getränke. Ebenfalls ist auf eine ausgewogene Ernährung vor allem mit gutem Anteil an Getreide, Obst und Gemüse zu achten. Tierische purinreiche Produkte sollen reduziert werden. Ein Verzicht auf Schwarztee sowie oxalsäurehaltiges Gemüse und Obst wie Spinat, Mangold, Randen, Spargel, Erdbeeren, Schokolade oder Rhabarber soll angestrebt werden.

Eine extreme Kalzium-Restriktion gilt als obsolet, empfohlen wird eine Tageszufuhr von 1000 bis 1200 mg. Nicht zu vernachlässigen wäre eine adäquate körperliche Bewegung und Meidung von Stress. In der **Tab. 4** sind alle sinnvollen allgemeinen Rezidivmetaphylaxe-Empfehlungen zusammengestellt.

### Spezielle medikamentöse Harnsteinprophylaxe

Neben den allgemeinen metaphylaktischen Maßnahmen soll bei Hochrisikogruppen

je nach Stein und Grunderkrankung eine medikamentöse Therapie eingeleitet werden. Es stehen diverse Präparate zu Verfügung. Indikationen und Dosierung der meistverwendeten Medikamente sind in **Tab. 5** zusammengefasst.

### Probleme der Metaphylaxe

Ein Mangel an Disziplin stellt das größte Problem der Metaphylaxe dar. Bei den meisten Patienten nimmt mit zunehmendem Abstand zum Steinereignis die Bereitschaft die empfohlenen Maßnahmen fortzusetzen ab. Die Nebenwirkung einiger Medikamente (Darmblähungen, Geschmack) sind ebenfalls limitierende Faktoren und führen oft zum Abbruch der Metaphylaxe.

Ein weiteres Problem ergibt sich aus der Festlegung der Zuständigkeit der Beratung Klinik/Praxis. Meistens wird aufgrund des Zeit- und Kostendrucks die Metaphylaxe vernachlässigt und beide Sektoren versuchen, die Verantwortung an den anderen zu überlassen (Ping-Pong-Effekt). Metaphylaxe setzt weiterhin eine gute Kooperation zwischen Praxis und Klinik voraus und soll von beiden Parteien gefördert werden.

Nicht zuletzt fehlen Empfehlungen und Daten über Metaphylaxemonitoring. Hier ist aber wichtig zu erwähnen, dass Steinpatienten mit medikamentöser Metaphylaxe engmaschig kontrolliert werden müssen um eine Unter- oder Überbehandlung zu vermeiden.

### Zusammenfassung

Das Harnsteinleiden stellt aufgrund der hohen Inzidenz eine volkswirtschaftlich wichtige Krankheitsentität dar. Die Rezidivhäufigkeit kann durch eine entsprechende Metaphylaxe signifikant reduziert werden. Bei entsprechender Risikodisposition sollte der Patient entsprechend beraten werden. Die Vorstellung in einem entsprechenden Zentrum kann hierbei hilfreich sein. Die metaphylaktischen Maßnahmen werden von den Patienten häufig als lebensqualitätseinschränkend empfunden. Hieraus resultiert dann oft ein Abbruch der Metaphylaxe. ◀

Verfasser:

Dr. med. M. Addali und Dr. med. J.H. Witt, Klinik für Urologie, Kinderurologie und Urologische Onkologie, St. Antonius-Hospital Gronau

## Nierensteinkrankheit bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung

Bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung kommt es typischerweise zu Diarrhoe und Malabsorption. Beides prädisponiert bekanntermaßen für Nierensteinkrankheit. In einer diesbezüglichen Studie wurde in einer bevölkerungsbasierten Kohorte aus Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung prospektiv die Prävalenz von Nephrolithiasis ermittelt. Darüber hinaus wurden Faktoren analysiert, die mit der Nierensteinbildung im Zusammenhang stehen.

An der prospektiven Studie beteiligten sich 93 Patienten mit Morbus Crohn und 75 Patienten mit ulzerativer Kolitis. Der Anteil Frauen in den Diagnose-Gruppen betrug 52 % bzw. 75 %. Bei zwei der Patienten mit Morbus Crohn war zuvor eine Ileumresektion vorgenommen worden. Kein Patient des gesamten Kollektivs war zuvor wegen symptomatischen Nierensteinen hospitalisiert. Andererseits waren bei neun Patienten der Morbus-Crohn-Gruppe und

bei fünf Patienten mit ulzerativer Kolitis rezidivierende Harntraktinfektionen vorausgegangen.

Beim Screening mit Ultraschall ergab sich sowohl bei den Patienten mit Morbus Crohn als auch denen mit ulzerativer Kolitis eine Nephrolithiasis-Prävalenz von 38 %. Für Hydronephrose betrug sie entsprechen 10 % bzw. 13 %.

Bei Patienten mit ulzerativer Kolitis stand das Ausmaß der Krankheit nicht signifikant im Zusammenhang mit Nephro-

Bei Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung ohne bisherige Operation finden sich häufig asymptomatische Nierensteine.

An diesen Zusammenhang sollte gedacht werden, wenn nicht erklärbare Nierenfunktionsstörungen, Unterleibschmerzen oder rezidivierende Niereninfektionen auftreten

lithiasis. Andererseits war aktive Colitis ulcerosa ein erheblicher Risikofaktor für die Bildung von Nierensteinen. (Odds Ratio 4,2). Für die Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung bestand bei jeglicher Medikation der Zusammenhang mit Nierensteinen. Red. ◀

Bismara Cury D, Moss AC, Schor N, 2013. Nephrolithiasis in patients with inflammatory bowel disease in the community. Int J Nephrol Renovasc Dis 6:139-142.

## Nephrolithiasis und Nephrokalzose bei Mutationen des Vitamin-D-24-Hydroxylase-Gens

Mehr als 80 % aller Nierensteine sind kalzifiziert, so dass ein Zusammenhang mit Störungen des Kalziumstoffwechsels schon frühzeitig ins Blickfeld geraten ist. Typischerweise findet sich bei Patienten mit Nierensteinen eine Hyperkalziurie, wobei in nahezu der Hälfte der Fälle genetische Faktoren eine Rolle spielen. Allerdings ist die Genetik der Kalzium-Nephrolithiasis nach wie vor weitgehend ungeklärt. Bei einer Untergruppe von Patienten mit hyperkalziurischer Nephrolithiasis tritt zugleich Hyperkalzämie auf. Das legt die Beziehung zu idiopathischer infantiler Hyperkalzämie nahe. Die im Zusammenhang mit Vitamin-D-Unverträglichkeit erhöhte Kalziumkonzentration im Blut ruft bei Kindern schwere Symptome hervor. Hierfür konnten unlängst Loss-of-function-Mutationen von *CYP24A1* (kurz nach der Funktion auch 24-Hydroxylase genannt), ein essenzielles Enzym im Vitamin-D-Metabolismus, als eine genetische Ursache identifiziert werden. Das inspirierte Untersucher zu spekulieren, dass auch „mysteriöse“ Fälle von Kalzium-Nephrolithiasis und Nephrokalzose auf *CYP24A1*-Mutationen zurückzuführen sein könnten. Erste Berichte hierüber sind dieses Jahr publiziert worden.

Zu den genetisch bedingten Ursachen von Nephrolithiasis und Nephrokalzose gehört unter anderem auch eine Reihe von Krankheiten in Verbindung mit einer erhöhten Kalziumkonzentration im Blut. So können granulomatöse Krankheiten wie insbesondere Sarkoidose der Nieren in ca. 15 % der Fälle eine Hyperkalzämie und Hyperkal-

ziurie hervorrufen, die die Bildung von Nierensteinen begünstigt. In diesem Zusammenhang spielen auch der primäre Hyperparathyreoidismus, Nierentubulazidose, modulläre Schwammniere und der Morbus Dent eine Rolle. Ferner ist kürzlich auch die idiopathische infantile Hyperkalzämie in den Blickpunkt gerückt, nachdem Mutationen eines Gens

im Vitamin-D-Stoffwechsel bei einigen betroffenen Kindern nachgewiesen werden konnten.

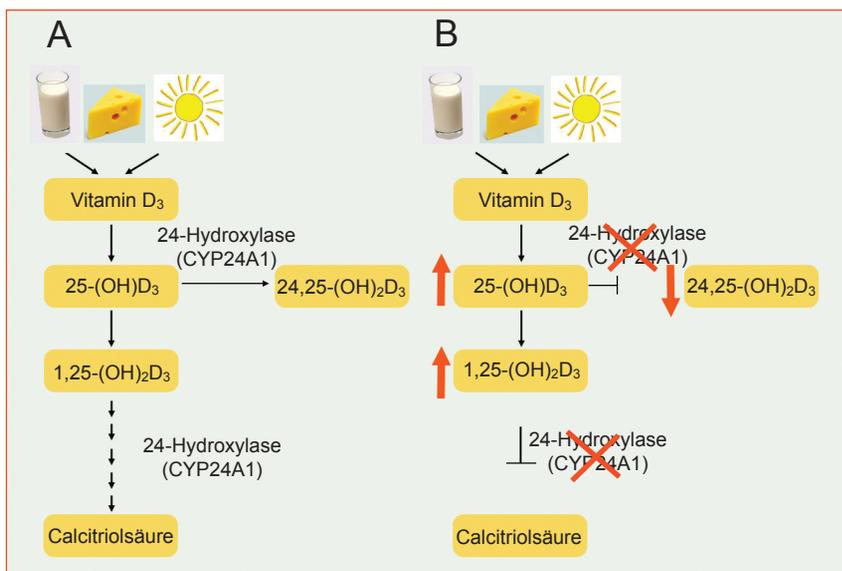
### Mutationen von *CYP24A1* als Ursache der idiopathischen infantilen Hyperkalzämie

Idiopathische infantile Hyperkalzämie ist eine angeborene Störung des Vitamin-D-Abbaus und ähnelt klinisch und laborchemisch der akuten Vitamin-D-Intoxikation. Diese war Anfang der 1950er Jahre in Großbritannien erstmals beschrieben worden, nachdem dort im Rahmen der breiten Rachitis-Prophylaxe mit hohen Dosen an Vitamin D einige Kinder erkrankten. Der Zusammenhang mit der Vitamin-D-Supplementation wurde deutlich, als nach der Dosisreduzierung die zunächst nicht erklärbar Komplikationen zurückgingen.

Kürzlich wurden Loss-of-function-Mutationen von *CYP24A1*, dem Gen für 24-Hydroxylase – das Schlüsselenzym des Abbaus von Vitamin D – als ein genetischer Risikofaktor für idiopathische infantile Hyperkalzämie nachgewiesen [1]. Die 24-Hydroxylase katalysiert die Hydroxylierung der Seitenkette von  $25(\text{OH})\text{D}_3$  und  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (Abb.). Die Ausscheidung der Abbauprodukte erfolgt über die Gallenflüssigkeit.

In der Studie wurden vier Patienten im Alter von sechs bis acht Monaten mit Symptomen einer idiopathischen infantilen Hyperkalzämie behandelt. Die Säuglinge hatten seit der Geburt eine Vitamin-D-Supplementierung (500 IU/d) erhalten. Die Sequenzanalyse von *CYP24A1* ergab Nonsense- und Missense Mutationen bei den homozygoten Patienten oder in zwei Fällen Compound-Heterozygotie. Im Rahmen der Familienabklärung wurden bei zwei asymptomatischen Kindern die gleichen *CYP24A1*-Mutationen identifiziert.

Obiger Befund bestätigte sich in einer weiteren Studie bei einem Kind mit schwerer idiopathischer infantiler Hyperkalzämie. Bei weiteren 27 Kindern mit der Krankheit konnte allerdings keine *CYP24A1*-Mutation identifiziert werden. Das legt den Schluss nahe, dass idiopathische infantile Hyperkalzämie zwar durch Verlust der *CYP24A1*-Funktion verursacht sein kann,



(A) Normaler Vitamin-D-Metabolismus gegenüber (B) dem gestörten Vitamin-D-Metabolismus bei Verlust der 24-Hydroxylase (*CYP24A1*)-Funktion nach [4]. 24-Hydroxylase katalysiert den Abbau von  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  und seines Vorläufers  $25(\text{OH})\text{D}_3$  zu inaktiven Formen, die ausgeschieden werden. Bei erhöhten Vitamin-D-Spiegeln und verringerten Konzentrationen an den inaktiven Vitamin-D-Metaboliten bzw. ihr gänzlichem Fehlen dient dem Nachweis für die Abwesenheit funktionstüchtiger 24-Hydroxylase.

wohl aber noch nach anderen genetischen Defekten zu suchen ist [2].

### CYP24A1-Mutationen bei Patienten mit Kalzium-Nephrolithiasis

Bei zwei Patienten mit überhöhtem Spiegel an  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  und Nephrokalzose oder Nephrolithiasis wurden Vitamin-D-Metaboliten bestimmt und eine *CYP24A1*-Mutationsanalyse durchgeführt. In beiden Fällen lagen Hyperkalziurie, Hyperkalzämie und ein niedriger Parathormonspiegel vor. Von den Vitamin-D-Metaboliten war  $25(\text{OH})\text{D}_3$  normal und  $24,25(\text{OH})_2\text{D}$  erniedrigt. Die Aktivität der 24-Hydroxylase (*CYP24A1*) lag unterhalb der Nachweisgrenze. Bei beiden Patienten wurden biallelische Mutationen in *CYP24A1* nachgewiesen, die zum Verlust der 24-Hydroxylase-Aktivität führen [3].

Ferner wurden aktuell drei männliche Patienten mit seit langem bestehender Hyperkalziurie, Nephrolithiasis und Nephrokalzose sowie in Abständen auftretender Hyperkalzämie aus zwei israelischen Familien untersucht. In einem Fall kam es zum Nierenversagen. Die erste Manifestation der Nierenkrankheit bei den Männern trat im Alter zwischen neun und 19

Jahren in Erscheinung. Keiner der Patienten war zuvor mit Vitamin D behandelt worden. Trotz exzessiver Untersuchungen blieb die Ursache über Jahrzehnte hinweg im Dunkeln. Bei den Männern wurde aus peripheren Blutzellen genomische DNA isoliert und *CYP24A1* sequenziert [4].

Die genetische Analyse ergab in beiden Familien Funktionsverlustmutationen der 24-Hydroxylase. Zwei der Mutationen (delE143 und L409S) waren zuvor schon bei Kindern mit idiopathischer infantiler Hyperkalzämie beschrieben worden. Zusätzlich wurde eine bis dahin unbekannte Stop-Codon-Mutation Trp268stop (W268stop) identifiziert.

In der Familie mit dem Einzelpatienten lag eine in-frame-Deletion des hoch konservierten Glutamats in Position 143 vor. In der Familie mit zwei betroffenen Brüdern waren der Vater und ein nicht betroffener dritter Bruder heterozygote Träger der Missense-Mutation Leu409ser (L409S). Die Mutter war heterozygot für die neue Mutation Trp268stop. Die Betroffenen waren Compound-heterozygotisch. Sie hatten vom Vater die L409S-Mutation und von der Mutter die W268stop-Mutation geerbt. *Red.* ◀

Verschiedene Defekte im *CYP24A1*-Gen wurden als ursächlich für idiopathische infantile Hyperkalzämie identifiziert. Solche Funktionsverlustmutationen des *CYP24A1*-Gens, das für 1,25-Dihydroxyvitamin-D<sub>3</sub>-24-Hydroxylase kodiert, können bei der allgemein befürworteten Vitamin-D-Prophylaxe ein genetischer Risikofaktor für ernsthafte Nebenwirkungen sein. Darüber hinaus wurden in Fällen schwerer hyperkalziurischer Nephrolithiasis und Nephrokalzose mit Hyperkalzämie bei einigen Patienten ebenfalls Loss-of-function Mutationen des *CYP24A1*-Gens nachgewiesen.

[1] Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, et al. 2011. Mutations of *CYP24A1* and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med* 365:410-421.

[2] Dauber A, Nguyen TT, Sochett E, et al. 2012. Genetic defect in *CYP24A1* the vitamin D-hydroxylase gene in a patient with severe infantile hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 97:E268-E274.

[3] Nesterova G, Malicdan MC, Sakaki YK, et al. 2013. 1,25-(OH)<sub>2</sub>D-24-hydroxylase (*CYP24A1*) deficiency as a cause of nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 8:649-657.

[4] Dinour D, Beckerman P, Ganon L, et al. 2013. Loss-of-function mutations of *CYP24A1*, the vitamin D 24-hydroxylase gene, cause long-standing hypercalciuric nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *J Urol* 190:552-557.

## CT-Hounsfield-Einheiten und Harnparameter als Prädiktoren für Harnsäuresteine

Die Kenntnis der Zusammensetzung von Steinen im Harntrakt ist für die Soforttherapie und die weitere Behandlung oft klinisch relevant. In diesem Zusammenhang sind Urologen die Unterschiede in der Strahlendurchlässigkeit von Kalzium- und Harnsäure-basierten Steinen gegenwärtig. Zwar sind Röntgenstrahlen nur unbefriedigend diskriminativ, doch heute ist die unkontrastierte Computer-Tomographie (CT) das bevorzugte Mittel in der Diagnose bei Nierenkoliken. Diesbezüglich wurde die Möglichkeit untersucht, Harnsäuresteine anhand von CT-Hounsfield-Einheiten in Verbindung mit Harnparametern prognostizieren zu können.

Von 235 untersuchten Steinen ergaben die Analysen für 212 Steine eine vorherrschend Kalzium-basierte und für 22 eine vorherrschend Harnsäure-basierte Zusammensetzung. Auf CT-Scans wurde der Abschwächungskoeffizient – in Hounsfield-Einheiten ausgedrückt – von einem verblindeten Radiologen bestimmt. Der Unterschied zwischen Kalzium- und Harnsäuresteinen

in mittleren Hounsfield-Einheiten war statistisch signifikant ( $890 \pm 20$  versus  $848 \pm 44$ ). Für Steingröße und Steinlokalisation galt das hingegen nicht. Andererseits bestand ein signifikanter Unterschied im Urin-pH ( $6,8 \pm 0,8$  versus  $5,1 \pm 0,2$ ;  $p < 0,01$ ).

Aus der Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve ist ersichtlich, dass Hounsfield-Einheiten  $\leq 494$  und ein Urin-

Harnsäuresteine und Kalziumsteine lassen sich anhand signifikant unterschiedlicher Hounsfield Einheiten und Urin-pH-Werte unterscheiden. Die Verwendung beider Kriterien differenziert deutlich besser als jeweils beide für sich genommen.

pH  $\leq 5,5$  optimale Grenzwerte sind, um Harnsäuresteine vorauszusagen. Mit der Kombination von Hounsfield-Einheiten und Urin-pH wurden eine Sensitivität von 86 % und eine Spezifität von 98 % erreicht. Zugleich lag der positiv prädiktive Wert bei 80 %. Dieser erhöhte sich sogar auf 90 % wenn nur Steine  $>4$  mm analysiert wurden. *Red.* ◀

Spettel S, Shah P, Sekhar K, et al. 2013. Using Hounsfield unit measurement and urine parameters to predict uric acid stones. *Urology* 82:22-26.

## S.T.O.N.E. Nephrolithometrie: Neues chirurgisches Klassifizierungssystem für Nierensteine

Die perkutane Nephrolithotomie (PCNL) ist heute bei komplexen, großen und Nierenbeckenausgussteinen die Behandlungsmethode erster Wahl. Allerdings sind die gegenwärtig zur Verfügung stehenden Instrumente zur Vorhersage des Behandlungsergebnisses umständlich, nicht validiert und von begrenztem klinischen Nutzen. In der aktuellen Studie sollte primär ein strukturiertes Punktbewertungsverfahren zur standardmäßigen Erfassung von Nierensteinen entwickelt und hinsichtlich seiner Eignung zur Prognostizierung der chirurgischen Erfolgsaussichten auf Steinfreiheit wie auch des Komplikationsrisikos validiert werden.

Anhand einer systematischen MEDLINE Abfrage einschlägiger Studien wurden klinisch relevante und reproduzierbare Variable im Zusammenhang mit Nierensteinen identifiziert. Das Punktbewertungsverfahren basiert auf fünf solcher Variablen, die präoperativ aus der nicht Kontrast-verstärkten Computer-Tomographie erhalten werden können (**Tabelle**):

1. Steingröße, 2. Traktlänge (Abstand von der Haut zum Stein), 3. Grad der Obstruktion (+/- Hydronephrose), 4. Anzahl der involvierten Nierenkelche und 5. Steindichte (Steinzusammensetzung). Aus der englischen Abkürzung der einzelnen Komponenten des Punktesystems resultiert das Akronym S.T.O.N.E.

Der Score kann von minimal 5 bei den am wenigsten komplizierten Steinen bis maximal 13 in sehr schwierigen Fällen variieren. Das Bewertungssystem wurde anhand der präoperativ ermittelten Variablen von 117 Patienten, die sich einer PCNL unterzogen validiert.

Die Rate an Steinfreiheit in der Gesamtkohorte betrug 80 %. Die mittlere Steingröße bei den steinfreien Patienten betrug 465 mm<sup>2</sup> gegenüber 1 064 mm<sup>2</sup> bei den Patienten mit Residualsteinen.

Unter den potenziell prädiktiven Variablen standen zunehmende Steingröße, eine größere Anzahl involvierter Kelche und die Einbeziehung des Nierenbeckens im Zusammenhang mit Residualsteinen. Die Haut-Stein-Distanz, die Steindichte

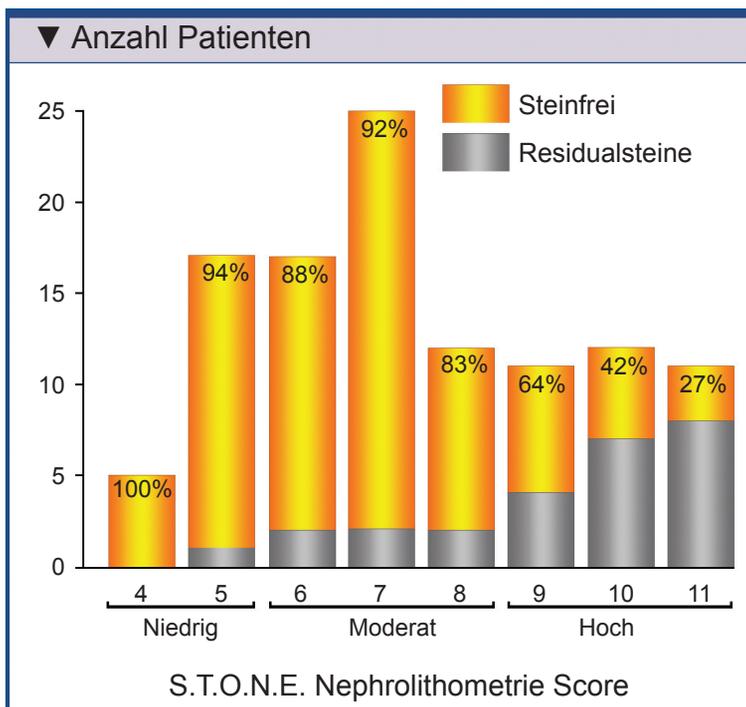
S.T.O.N.E. Nephrolithometrie Punktesystem				
Variable	Score			
	1	2	3	4
Steingröße (mm <sup>2</sup> )	0-399	400-799	800-1599	≥1600
Traktlänge (mm)	≤100	>100		
Obstruktion	Keine/leicht	schwer		
Kelche	1-2	3	Nierenbeckenausgusstein	
Steindichte (HU)	≤950	>950		

HU, Hounsfield-Einheiten.

und das Vorliegen von Hydronephrose hatten hingegen keinen Einfluss auf Residualsteine.

Die Korrelation des S.T.O.N.E. Nephrolithometrie Score mit der Rate an Steinfreiheit bestätigte sich deutlich. Mit dem neuen S.T.O.N.E. Nephrolithometrie Score wurde anhand der Receiver Operating Characteristic Kurve mit 83%iger Genauigkeit der steinfreie Status vorhergesagt. Das war exakter als mit jeder der einzelnen Komponenten des Bewertungssystems alleine.

In 18 Fällen traten postoperativ Komplikationen auf, von denen Sepsis und Blutungen am Häufigsten waren. In einer multivariaten Analyse verblieb von den untersuchten Variablen nur die Steingröße signifikant mit dem Komplikationsrisiko assoziiert. *Red.* ◀



Anzahl und Anteil der nach perkutaner Nephrolithotomie steinfreien Patienten gesondert nach Gruppen mit niedrigem, moderatem und hohem S.T.O.N.E.-Nephrolithometrie Score. Es bestand eine Korrelation des Bewertungssystems mit der Rate an steinfreien Patienten: Ein höherer Score, der eine größere Komplexität widerspiegelt, führte zu einem geringeren Anteil steinfreier Patienten.

Mit einem neu entwickelten Punktbewertungsverfahren ließen sich für Patienten, die sich einer perkutanen Nephrolithotomie unterzogen, der Behandlungserfolg und das Risiko perioperativer Komplikationen prognostizieren.

Der S.T.O.N.E.-Nephrolithometrie Score soll dazu beitragen, Nierensteine vor einer Nephrolithotomie auf einfache, leicht anzuwendende sowie reproduzierbare Art standardisiert zu erfassen und als Prädiktor des chirurgischen Ergebnisses fungieren.

Okhunov Z, Friedlander JI, George AK, et al. 2013. S.T.O.N.E. Nephrolithometry: novel surgical classification system for kidney calculi. Urology 81:1154-1160.

Anzeige

## Lokalisation des kommensalen *Actinobaculum schaalii* im Urogenitalbereich

*Actinobaculum schaalii* ist ein Gram-positives, fakultativ anaerobes, kokkoides Stäbchen, das vielfach als Bestandteil der normalen Flora im Bereich des Urogenitaltrakts angesehen wird. Andererseits wurde es als invasives Pathogen identifiziert, das Harntraktinfektionen verursacht und bei Sepsis und in Abszessen nachgewiesen worden ist. Dänische Urologen haben den Habitat von *A. schaalii* im Urin und in Leistenabstrichen von Patienten mit einer Steinkrankheit im oberen Harntrakt untersucht.

Von 38 Patienten (14 Männer) mit Nieren- oder Uretersteinen wurden Urinproben und Leistenabstriche vor und nach einer extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie (ESWL) mittels quantitativer Realzeit-Polymerasekettenreaktion (rt-PCR) auf *A. schaalii* analysiert. Die rt-PCR-Nachweise umfassten gesondert 30 Stuhlproben und 19 Vaginalabstriche aus mikrobiologischen Routineuntersuchungen.

In den Urinproben von 14 Patienten (37 %), die sich der ESWL unterzogen,

wurde vor der Steintherapie *A. schaalii* in einer Dichte  $>10^4$  bis  $10^6$  colony-forming units (CFU)/ml nachgewiesen. Nach der ESWL waren es 11 positive Proben (29 %). Leukozyten wurden bei fünf der positiven Proben vor der ESWL gefunden und nur in zwei in der Proben ohne *A. schaalii*. In 12 der 14 Fälle mit *A. schaalii* waren die Männer älter als 50 Jahre. Die Befunde wurden durch die Anzahl und Lokalisation der Steine nicht beeinflusst.

Von den 19 Vaginalabstrichen enthielten sechs das Pathogen. Fünf der Patienten

*Actinobaculum schaalii* ist ein Kommenale, der sich auf der Haut im Urogenitalbereich, im Urin und auf der Vaginalschleimhaut nachweisen lässt.

Ältere Menschen haben das erhöhte Risiko der Kolonisation mit *A. schaalii*. Auch wenn das selten zur Harnwegsinfektion führt, sollte bei Zeichen einer Harninfektion mit Leukozyten nach 24-stündiger Inkubation kein Wachstum auf den Kultur-Platten sichtbar sein, daran gedacht werden.

tinnen waren älter als 50 Jahre. In keiner der 30 Stuhlproben ließ sich *A. schaalii* nachweisen. Eine Inhibition der rt-PCR wurde nicht beobachtet. *Red.* ◀

Olsen AB, Andersen PK, Bank S, et al. 2013. *Actinobaculum schaalii*, a commensal of the urogenital tract. BJU Int 112:394-397.

## Prostataavolumen von Männern mit Rückenmarksverletzung

Das Prostataavolumen steigt im männlichen Bevölkerungsquerschnitt mit dem Alter an. Aktuell postulierten Neurourologen, dass sich zunehmende Dezentralisation der Prostata invers auf deren Volumen auswirkt. Hierzu wurde der Einfluss einer kompletten chirurgischen Deafferentierung des unteren Harntrakts auf das Prostataavolumen bei Männern mit Rückenmarksverletzung untersucht.

In der prospektiven Studie wurde bei Männern mit vollständiger Rückenmarksverletzung, die sich entweder der kompletten chirurgischen sakralen Deafferentierung (SDAF) und sakralen

Vorderwurzelstimulation (SAWS) unterzogen (n=53), oder sich nicht hatten operieren lassen (n=41), das Prostataavolumen bestimmt. Letztere Daten wurden mit denen von Männern mit unvollständiger Rückenmarksverletzung (n=58) wie auch denen einer Referenzgruppe (n=549) verglichen.

Bei Männern mit vollständiger Rückenmarksverletzung wurde – unabhängig davon, ob sie sich einer SDAF/SAWS unterzogen hatten oder nicht, – ein signifikant kleineres Prostataavolumen ermittelt als bei den körperlich gesunden Männern der Referenzgruppe. Für die Männer mit unvollständiger Rückenmarksverletzung galt das nicht (Abb.).

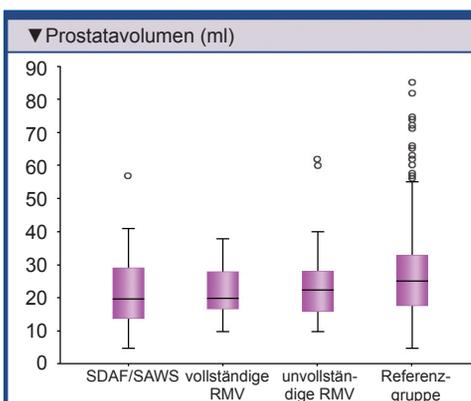
Wie zu erwarten, wurde in der Referenzgruppe ein durchschnittliches Anstei-

Bei den Männern mit vollständiger Rückenmarksverletzung wurde ein signifikant kleineres Volumen der Prostata ermittelt als bei körperlich gesunden Männern.

Insbesondere wiesen die Männer mit vollständiger Rückenmarksverletzung – gleich ob sie sich einer sakralen Deafferentierung und sakralen Vorderwurzelstimulation unterzogen hatten oder nicht – keine altersabhängige Veränderung des Prostataavolumens auf.

gen des Prostataavolumens mit zunehmendem Alter beobachtet. Ein vergleichbares Ansteigen des Prostataavolumens ließ sich bei den Teilnehmern mit vollständiger Rückenmarksverletzung weder bei den mit SDAF/SAWS behandelten noch bei den nicht operierten Männern feststellen. *Red.* ◀

Pannek J, Bartel P, Göcking K, Frotzler A 2013. Prostate volume in male patients with spinal cord injury: a question of nerves? BJU Int 112:495-500.



## Testosterontherapie führt zum Anstieg zirkulierender, endothelialer Vorläuferzellen

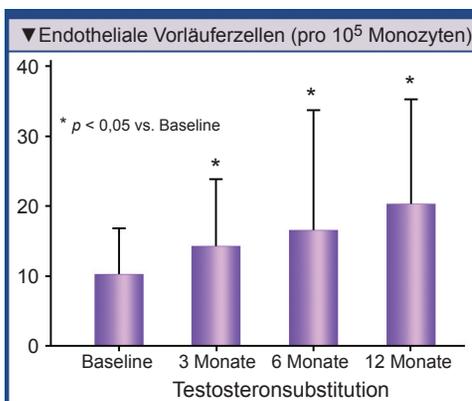
Zirkulierende endotheliale Vorläuferzellen (EVZ) aus dem Knochenmark beteiligen sich an der Behebung von Endothelschäden. Aus ihrer Anzahl lässt sich auf endotheliale Dysfunktion und auf das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse schließen. Bei Patienten mit Symptomen eines Hypogonadismus finden sich EVZ nur in geringer Zahl. Es wurde untersucht, ob sich bei Männern mit Late-onset-Hypogonadismus (LOH) die Zahl der EVZ unter einer Testosterontherapie erhöht.

Von 46 rekrutierten Männern im mittleren Alter von 58 Jahren (40 bis 73 Jahre), bei denen Symptome eines Hypogonadismus vorhanden wa-

ren, hatten 29 Spiegel an Gesamttestosteron  $< 3,5$  ng/ml. Sie wurden mit einem Testosteron-Gel behandelt. Die Anzahl zirkulierender EVZ pro 100 000 Monozyten wurde mittels Durchflusszytometrie bestimmt.

Der Baseline-Serumtestosteronspiegel betrug bei den hypogonadalen Männern  $2,7 \pm 0,5$  ng/ml gegenüber  $4,1 \pm 0,3$  bei den als nicht substitutionsbedürftig eingestuften Teilnehmern. Unter der Substitution stieg der Testosteronspiegel nach drei und zwölf Monaten auf 4,2 ng/ml. Mit 5,0 ng/ml wurde der Höchstwert nach sechs Monaten erreicht.

Ausgangs der Studie unterschied sich die Anzahl zirkulierender EVZ in beiden Gruppen nicht signifikant. Unter der Testosteronsubstitution erhöhte sich die



Bei Männern mit Late-onset-Hypogonadismus stieg die Anzahl der endothelialen Vorläuferzellen im Blut nach Einleitung der Testosteronsubstitution kontinuierlich an.

Als positiver Einfluss der EVZ-Vermehrung auf die Gefäßgesundheit kann die Besserung der erektilen Funktion bei den Männern gewertet werden. Dieser therapeutische Effekt des Testosteronausgleichs wird vielfach angestrebt.

Anzahl der EVZ gegenüber dem Ausgangswert kontinuierlich über 3, 6 und 12 Monate (Abb.). Zwischen der Anzahl EVZ im Blut und dem Insulinspiegel wie auch dem International Index of Erectile Function (IIEF) Score bestand eine signifikante Korrelation. Unter der Testosteronsubstitution stieg der IIEF Score über 3 und 6 Monate hinweg an. Red. ◀

Liao C-H, Wu Y-N, Lin F-Y, et al. 2013. Testosterone replacement therapy can increase circulating endothelial progenitor cell number in men with late onset hypogonadism. Andrology 1:563-569.

## Chronisches Beckenschmerzsyndrom Periphere Nervenstimulation bei Männern

Die Pathogenese des chronischen Beckenschmerzsyndroms ist multifaktoriell. Unter anderem werden chronische Unterbauchbeschwerden auch mit Irritationen der Beckenbodenmuskulatur in Verbindung gebracht. Da sich die transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS) bei chronischen muskulo-skeletalen Schmerzen als wirksam erwiesen hat, unternahmen Schweizer Kliniker mit Beckenschmerzsyndrom-Patienten eine prospektive Studie mit TENS-Therapie.

An der Studie waren 60 männliche Patienten beteiligt. Die Therapieeffekte wurden über ein Schmerztagebuch und den spezifischen Lebensqualitätsindex zu Beginn, nach 12-wöchiger Therapie und in der Nachbeobachtung ermittelt. Ausgeschlossen waren Patienten mit chronischer bakterieller Prostatitis. Alle Teilnehmer hatten eine erfolglose multimodale Therapie durchlaufen und wiesen auf einer zehnstufigen analogen Schmerzskala Scores von 5 oder mehr auf.

Das Alter der Patienten variierte von 21 bis 82 Jahre. Nach 12-wöchiger TENS-

Behandlung war bei 29 von 60 Teilnehmern (48 %) ein Erfolg zu verzeichnen. Bei 21 dieser Männer hielt der positive Effekt über 43 Monate an.

Die Schmerz Scores waren nach 12-wöchiger Therapie signifikant verringert (Abfall von 6,6 auf 3,9 Punkte). Gleichzeitig konnte eine signifikant bessere Lebensqualität ermittelt werden: Vor Beginn der Therapie fühlten sich 28 % unzufrieden, 47% unglücklich und 25 % schrecklich. Drei Monate später gaben 48 % an, ziemlich zufrieden (n=5), befriedigt (n=18) oder gar hochzufrieden (n=6) zu sein.

Die elektrische Nervenstimulation könnte sich als effektive und sichere Therapieoption für männliche Patienten mit therapierefraktären chronischen Unterbauchschmerzen erweisen.

Die prospektive Schweizer Studie lässt jedoch mit TENS auf eine Therapieoption bei therapierefraktärem chronischem Beckenschmerzsyndrom hoffen, mit der die Schmerz Scores signifikant abnehmen, und so den Patienten ein signifikanter Zugewinn an Lebensqualität besichert werden kann.

Unerwünschte Wirkungen im Zusammenhang mit TENS wurden nicht beobachtet. le. ◀

Schneider MP, Tellenbach M, Mordasini L, et al. 2013. Refractory chronic pelvic pain syndrome in men: can transcutaneous electrical nerve stimulation help? BJU Int doi:10.1111/bju.12005

## Enuresis in der Kindheit mit Ejaculatio praecox im Mannesalter assoziiert

In einer vorausgegangenen Studie war ermittelt worden, dass Männer mit lebenslanger Ejaculatio praecox vermehrt in der Kindheit von monosymptomatischer Enuresis betroffen waren. Aktuell wurde diesbezüglich die intravaginale ejakulatorische Latenzzeit (IELT) dieser Männer mit der von Männern ohne zurückliegende Enuresis verglichen, und die IELT mit Dauer und Schwere der Enuresis in Beziehung gesetzt.

Die Definition der lebenslangen Ejaculatio praecox bezieht sich auf Fälle, bei denen vom ersten sexuellen Verkehr an praktisch jedes Mal der Samenerguss bereits vor der vaginalen Penetration oder innerhalb ca. einer Minute danach stattfindet.

Die prospektive Untersuchung erfolgte mit 49 gesunden Männern mit monosymptomatischer Enuresis in der Kindheit und 49 Kontrollprobanden, bei denen keine Enuresis in der Kindheit vorkam. Alle Teilnehmer wurden gebeten, die IELT mit ihrer Partnerin anhand einer Stoppuhr zu

messen. Sie mittelten jeweils 4 IELTs.

Die Männer in beiden Gruppen waren im Mittel knapp 34 Jahre alt. In der Enuresis-Gruppe waren 4 von schwerer, 31 von moderater und 14 von leichter Enuresis betroffen gewesen. Ihre mittlere IELT wurde mit 197 Sekunden erfasst, gegenüber 427 Sekunden bei den Männern ohne Enuresis-Vergangenheit.

Die Verkürzung der IELT war signifikant von der Schwere der Enuresis abhängig. Sie lag bei moderater Enuresis 146 Sekunden unter der bei leichter Enuresis. Bei den schweren Fällen waren

Die intravaginale ejakulatorische Latenzzeit war bei Männern mit monosymptomatischer Enuresis in der Kindheit gegenüber der bei Kontrollprobanden signifikant kürzer.

Der Zusammenhang zwischen Ejaculatio praecox und Enuresis wird in Serotonin-Einflüssen vermutet. Der Neurotransmitter spielt eine wichtige Rolle sowohl bei der Ejakulation als auch bei der Miktionskontrolle. Die unzureichende Verarbeitung inhibitorischer Signale im Zentralnervensystem könnte dem Unvermögen der Zurückhaltung der Ejakulation und der Miktion zugrunde liegen.

das 303 Sekunden. Die IELT nahm auch mit der Dauer der ehemaligen Enuresis ab. Red. ◀

**Gokce A, Halis F. 2013.** Childhood enuresis is associated with shorter intravaginal ejaculatory latency time in healthy men. *J Urol* 189:2223-2228.

## Ejaculatio praecox verursacht bei der Partnerin sexuellen Dysstress

Mithilfe einer revidierten Version der Female Sexual Distress Scale für Ejaculatio praecox (FSDS-R-PE) wurde der sexuelle Dysstress von Frauen mit einem Partner, der von Ejaculatio praecox (PE) betroffen ist, ermittelt.

In der Internet-basierten Studie beantworteten 2 109 Frauen ohne weibliche Sexualstörung (1 361 hatten einen Partner mit PE) folgenden Fragenkatalog mit 0 bis 5 Punkten von nie bis immer:

Wie oft hatten Sie das Gefühl,

1. über Ihr Sexualleben bekümmert zu sein?

2. unglücklich über Ihre sexuelle Beziehung zu sein?

3. an Ihren sexuellen Problemen Schuld zu sein?

4. durch Ihre sexuellen Probleme frustriert zu sein?

5. durch Sex gestresst zu sein?

6. der Unterlegenheit wegen sexueller Probleme?

7. über Sex besorgt zu sein?

8. sexuell unzulänglich zu sein?

9. des Bedauerns über Ihre Sexualität?

10. über Ihre sexuellen Probleme verlegen zu sein?

11. mit Ihrem Sexualleben unzufrieden zu sein?

12. über Ihr Sexualleben verärgert zu sein?

13. der Kümmeris über den vorzeitigen Samenerguss Ihres Partners?

Mit einem FSDS-R-PE Score von 12 lässt sich entsprechend der Sensitivitätsanalyse eine optimale Voraussage zu sexuellem Dysstress bei der Partnerin ei-

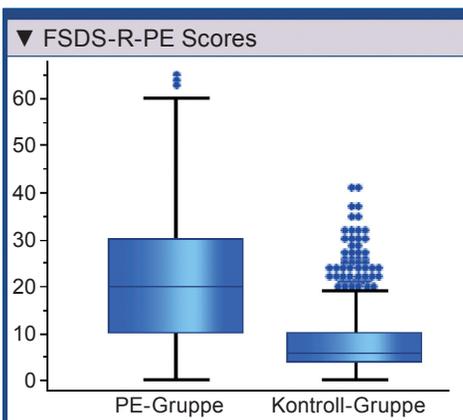
In einer Internet-basierten Studie wurde psychometrisch nachgewiesen, dass ein Partner mit vorzeitigem Samenerguss bei Frauen sexuellen Dysstress hervorruft.

Es kann von Vorteil sein, den sexuellen Dysstress von Frauen in die Therapie bei Patienten mit PE einzubeziehen, da sich deren sexuelles Wohlbefinden positiv auf den Behandlungserfolg auswirkt. Zudem sind es häufig die Partnerinnen, die Männer ermuntern, sich behandeln zu lassen.

nes Mannes mit PE treffen (Sensitivität 79 %; Spezifität 99,5 %).

Der mediane FSDS-R-PE Score war bei Frauen mit PE-Partner signifikant höher als bei den Frauen in der Kontrollgruppe (Abb.). Die Ergebnisse multivariater logistischer Regressionsanalysen zeigen, dass Frauen mit einem PE-Partner ein bis zu fast 10-faches Risiko haben, an sexuellem Dysstress zu leiden. Red. ◀

**Limoncin E, Tomassetti M, Gravina GL, et al. 2013.** Premature ejaculation results in female sexual distress: standardization and validation of a new diagnostic tool for sexual distress. *J Urol* 189:1830-1835.



Anzeige

## Hypogonadotroper Hypogonadismus Trans-Isomer des Clomifens normalisiert Testosteron ohne FertilitätseinbuÙe

Bei Männern mit hypogonadotropem (sekundärem) Hypogonadismus kann durch „off-label-use“ von Clomiphencitrat ein Testosteronausgleich bewirkt oder die Spermienproduktion nach Testosterontherapie wieder in Gang gesetzt werden. Clomiphencitrat ist das Gemisch der cis- und trans-Isomere Zuclomiphencitrat und Enclomiphencitrat. Das cis-Isomer wird aufgrund estrogenen Wirkungen als ungünstig eingestuft, während das trans-Isomer Estrogen-antagonistische Eigenschaften hat. Inwieweit sich mit dem trans-Isomer des Clomiphencitrats der Testosteronmangel bei Männern mit hypogonadotropem Hypogonadismus beheben und die Spermienproduktion erhalten lässt, wurde von US-Klinikern untersucht.

Enclomiphencitrat scheint bei Männern die negativen Feedback-Mechanismen von Estradiol zu hemmen und damit die Gonadotropine zu erhöhen, so dass die endogene Testosteronproduktion stimuliert wird. In einer vorausgegangenen Phase-II-Studie war bei Patienten mit niedrigem Basis-Testosteronspiegel nach Behandlung mit dem trans-Isomer des Clomiphencitrats eine signifikante Erhöhung des Gesamt-

testosterons erzielt worden. Zudem waren die Gonadotropine angestiegen, was auf einen positiven Effekt auf die hypothalamisch-hypophysär-testikuläre Achse hinweist.

Die aktuelle Untersuchung war als „proof-of-principle“-Studie angelegt. Eingeschlossen wurden zwölf Männer mit sekundärem Hypogonadismus, die zuvor mit Testosteron behandelt worden waren. Die morgendlichen Testosteron-

In der explorativen Phase-IIB-Studie normalisierte sich mit Enclomiphencitrat sowohl das Gesamttestosteron als auch die Spermiedichte.

Damit zeichnet sich für Männer, die unter der Behandlung eines sekundären Hypogonadismus fertil bleiben wollen, eine Therapieoption ab. Sollten sich die Ergebnisse bei größeren Fallzahlen bestätigen, wären hypogonadale Männer mit nicht abgeschlossener Familienplanung nicht mehr vor die Wahl gestellt, zwischen physiologischen Testosteronspiegeln und Fruchtbarkeit entscheiden zu müssen.

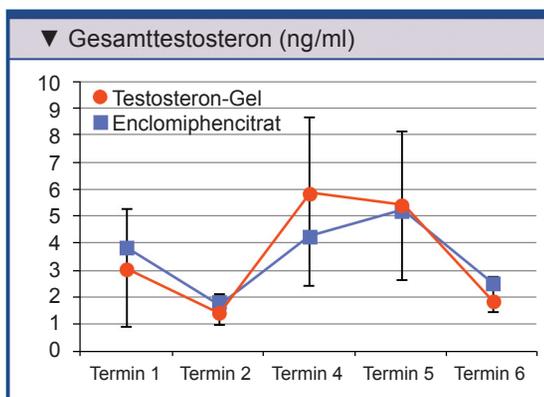
spiegel lagen sieben bis 14 Tage nach dem Absetzen bei  $165 \pm 66$  pg/dl.

Die Patienten erhielten dann je zur Hälfte täglich 25 mg Enclomiphencitrat oral oder ein topisches Testosteron-Gel. Nach drei und sechs Monaten Therapie sowie einen Monat nach Ende der aktiven Behandlung wurden Hormon- und Samenparameter als primäre Zielkriterien bestimmt.

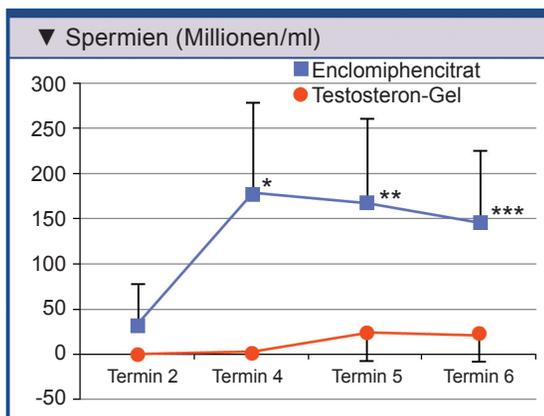
In beiden Gruppen stieg das Testosteron deutlich an. Der direkte Vergleich ergab keinen signifikanten Unterschied, obwohl die Werte der Patienten unter Enclomiphencitrat nach sechs Monaten etwas höher lagen (Abb. 1). Nur in der Enclomiphencitrat-Gruppe wurde ein Anstieg von LH und FSH registriert. In beiden Gruppen hatte sich der Testosteronspiegel einen Monat nach Abschluss wieder auf die Basiswerte eingependelt.

Bei den Samenparametern zeigten sich klare Unterschiede: Nach drei und sechs Monaten Enclomiphencitrat war eine Dichte von 75-334 Mio/ml zu objektivieren (Abb. 2). Unter dem Hormongel stieg die Samendichte nicht über 20 Mio/ml – und auch das nur bei einem Teil der Probanden. In der Nachbeobachtung war nur die Enclomiphencitratgabe mit verbesserten Spermaparametern assoziiert.

Kaminetsky J, Werner M, Fontnot G, et al. 2013. Oral enclomiphene citrate stimulates the endogenous production of testosterone and sperm counts in men with low testosterone: comparison with testosterone gel. J Sex Med 10:1628-1635.



**Abb. 1:** Effekt von Enclomiphencitrat und Testosteron-Gel auf den Serum-Testosteronspiegel.  
**Termin 1:** Screening und Beendigung der Anwendung von Testosteron-Gel.  
**Termin 2:** Baseline nach 7-14 Tagen nach Screening.  
**Termin 4:** Bestimmung der Parameter nach dreimonatiger Anwendung von Enclomiphencitrat oder Testosteron-Gel.  
**Termin 5:** Bestimmung der Parameter nach 6 Monaten.  
**Termin 6:** Bestimmung der Parameter 1 Monat nach Beendigung der Behandlung.



**Abb. 2:** Effekte von Enclomiphencitrat und Testosteron-Gel auf die Spermienzahl.  
 \* $p=0,004$ ,  
 \*\* $p=0,009$ ,  
 \*\*\* $p=0,008$ ;  
 Termine wie in Abb. 1 beschrieben

## Kryokonservierung von Spermatozoen

### Nicht ganz ohne Auswirkung auf Erbsubstanz

Bestimmte paternale Gene spielen in der frühen Embryonalentwicklung eine wichtige Rolle. Ob diese durch die gängige Kryokonservierung von Spermien verändert werden, haben spanische Molekularbiologen untersucht. Da Spermien zunehmend auch durch Vitrifikation (ultra-schnelles Einfrieren) konserviert werden, wurde geprüft, ob sich damit etwaige DNA-Schäden reduzieren lassen.

Die Integrität der männlichen Erbsubstanz ist wichtig für die regelrechte Entwicklung der frühen Furchungsstadien. Bei der Kryokonservierung kommt es jedoch zu strukturellen und funktionellen Veränderungen von Spermatozoen. Zudem wird die DNS-Stabilität wahrscheinlich über reaktive Sauerstoff-Spezies (ROS) negativ beeinflusst. Eine erhöhte Zahl von Strangbrüchen in der DNS wird mit verminderten Fertilisations- und Implantationsraten sowie erhöhten Abortraten in Verbindung gebracht.

Um die Frage zu klären, inwieweit bestimmte Schlüsselgene und ihr „Umfeld“ durch das Tiefgefrieren verändert werden,

wurden Ejakulate von jungen Samenspendern (24 bis 28 Jahre) entweder konventionell kryokonserviert (n=6) oder vitrifiziert (n=4).

Die Zahl der DNS-Läsionen in acht Genregionen wurde über quantitative Polymerase-Kettenreaktion bestimmt. Als Kontrollen dienten Proben, die dem ROS  $H_2O_2$  ausgesetzt wurden.

Neben sechs Genregionen, die für die frühe Embryonalentwicklung wichtig sind, haben die Autoren auch Genomregionen untersucht, die mit dem Prader-Willi bzw. dem Angelman-Syndrom assoziiert sind. In diesen Regionen fanden sich die ausgeprägtesten Veränderungen. Insgesamt wurden die untersuchten Gen-

Die Zahl der DNA-Schäden bei Vitrifikation war gegenüber der Kryokonservierung nicht signifikant reduziert. Die Kryokonservierung von Spermatozoen geht offensichtlich mit diskreten, unterschiedlich ausgeprägten Veränderungen in unterschiedlichen Genregionen einher und kann wohl auch zu Läsionen an geprägten Genen führen.

Die Autoren werten das als Hinweis darauf, dass epigenetische Veränderungen wohl nicht allein den Bedingungen der Embryokultur angelastet werden können.

regionen durch die Kryokonservierung unterschiedlich stark beeinflusst. Die Alterationen waren nach Vitrifikation nicht wesentlich geringer. *le. ◀*

**Valcarce DG, Cartón-García F, Riesco MF, et al. 2013.** Analysis of DNA damage after human sperm cryopreservation in genes crucial for fertilization and early embryo development. *Andrology* 1:723-730.

## Männliche Fertilität und körperliche Aktivität

### Sport in Maßen erhält die Fruchtbarkeit

Körperliche Fitness ist gesundheitsfördernd. Allzuviel ist aber ungesund – zumindest für die Fruchtbarkeit von jungen Männern. Leistungssportler, aber auch Couch-Potatoes wiesen im Seminalplasma eine ungünstigere Balance zwischen Biomarkern für oxidativen Stress und antioxidativ wirksamen Komponenten auf, als junge Männer, die Freizeitsport betrieben. Regelmäßiges, angepasstes körperliches Training ist gesundheitsfördernd. Es ist aber auch Stress, wie der Anstieg von Biomarkern für oxidativen Stress ausweist. Aktuell wurden die Auswirkungen auf diese Parameter im Seminalplasma untersucht.

Leukozyten und Samenzellen unterschiedlicher Reifegrade produzieren Marker für oxidativen Stress wie 8-Isoprostan, reaktive Sauerstoff-Spezies und Malondialdehyd. Höhere Werte sind mit Fruchtbarkeitsstörungen (OAT-Syndrom, niedrigem Fertilisationsvermögen, vermehrt immotilen Spermatozoen) assoziiert. Als Schutzmechanismus steht den Samenzellen ein antioxidatives System im Seminalplasma zur Verfügung, bestehend aus enzymatischen (Superoxiddismutase, Katalase) und nicht-enzymatischen Komponenten. Die Balance dieser schädigenden und schützenden

Komponenten wurde in 161 Samenproben junger, gesunder Männer mit unterschiedlich starkem körperlichem Training nach dreitägiger sexueller Karenz untersucht.

Die Teilnehmer bestanden zu jeweils einem Drittel aus Elite-Athleten, sowie aus sportlich aktiven (vier bis fünf Stunden Sport pro Woche) und keinerlei Sport treibenden Männern. Die Gruppe der sportlich aktiven Männer schnitt in allen untersuchten Kriterien am besten ab: Sie wiesen ein signifikant höheres Volumen an Seminalplasma auf. Ihre Spermien waren zahlreicher, motiler und häufiger normal geformt als bei den Leis-

Maßvolle sportliche Aktivität ist für die Quantität und Qualität der Spermatozoen günstiger als ausgesprochener Leistungssport oder totale sportliche Abstinenz.

Bei der Beratung von Männern in der Kinderwunsch-Sprechstunde dürfte der Rat zu moderatem Sport daher nicht falsch sein.

tungssportlern (schlechteste Parameter) und den inaktiven Männern.

Bei den Parametern für oxidativen Stress zeigten die Athleten die höchsten Werte, gefolgt von den inaktiven Männern. Bei den sportlich Aktiven fanden sich die niedrigsten Werte dieser schädigenden Komponenten, gleichzeitig aber auch der beste Schutz durch antioxidative Mechanismen. *le. ◀*

**Maleki BH, Tartibian B, Eghbali E, Asri-Rezaei S. 2013.** Comparison of seminal oxidants and antioxidants in subjects with different levels of physical fitness. *Andrology* 1:607-614.

# PSA-Diskussion

## Hintergründe für den wissenschaftlich interessierten Leser

In dem neusten IGeL-Monitor, der vom Medizinischen Dienst der Krankenkassen (MDK) im Auftrag des GKV-Spitzenverbandes erstellt wurde, wird der PSA-Test zur Früherkennung des Prostatakrebses als „tendenziell negativ“ bewertet.

Anlass hierzu sind u. a. die gegensätzlichen Aussagen zweier großer wissenschaftlicher Studien, die zu einer kontroversen Diskussion geführt haben. Die europäische ERSPC-Studie beobachtete 182 000 Männer im Mittel neun Jahre. Hierbei zeigte sich, dass durch die Bestimmung des PSA-Wertes bei Männern im Alter zwischen 55 und 69 Jahren die Wahrscheinlichkeit, an einem Prostatakarzinom zu versterben, um 20 % gesenkt wird.

Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der europäischen Studie wurden auch die Ergebnisse der amerikanischen PSA-Screening-Studie (PLCO-Studie) präsentiert. In dieser Studie wurden 76 600 Männer untersucht. In der amerikanischen Studie konnte kein Überlebensvorteil für die Patienten mit einer PSA-Testung im Rahmen der Vorsorge nachgewiesen werden.

Im Vergleich der Aussagen beider Studien sind folgende Aspekte zu erwähnen:

- Ein Unterschied im Überleben zugunsten der PSA-Testung zeigte sich in der europäischen Studie erst nach 7 Jahren. Zu diesem Zeitpunkt wurde die amerikanische Studie aber bereits publiziert. Dies bedeutet, dass bei einer längeren Nachbeobachtung die amerikanische Studie höchstwahrscheinlich die Ergebnisse der europäischen Studie reproduziert hätte.
- Die Aussagekraft der amerikanischen Studie ist auch durch eine methodische Ungenauigkeit stark eingeschränkt. Männer in der Kontroll-Gruppe hätten eigentlich keinen PSA-Test haben dürfen. Aufgrund der Popularität des PSA-Tests in den USA unterzog sich aber ein Großteil der Männer der Kontrollgruppe aus eigener Initiative einem PSA-Test. Die Kontrollgruppe erfüllte damit nicht korrekt ihre Aufgabe, da die Unterschiede zu den Männern, die innerhalb der Studie PSA getestet wur-

den, fälschlicherweise als zu gering beurteilt wurden.

- Im Wesentlichen wird bei beiden Studien ein PSA-Screening durchgeführt. Dies bedeutet, dass primär nur der PSA-Wert in unterschiedlich langen Zeitabständen (bis zu 4 Jahren) betrachtet wurde. Integriert man die Bestimmung des PSA's jedoch in eine jährliche Früherkennungsuntersuchung, die zusätzlich u. a. die körperliche Untersuchung und Ultraschalldiagnostik umfasst, ist von einem deutlich größeren Überlebensvorteil der PSA getesteten Männer auszugehen.

In einer Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Urologie und der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft heißt es daher:

**„In Anbetracht der hohen Mortalität des Prostatakarzinoms als dritthäufigste Krebstodesursache beim Mann und der insgesamt steigenden Lebenserwartung, scheint die grundsätzliche Ablehnung von Früherkennung mittels PSA-Testung und gegebenenfalls aktiver, kurativer Therapien in der Medienberichterstattung zynisch.“**

Der PSA-Test ist nach wie vor das wichtigste Instrument für die Früherkennung von Prostatakrebs. Patienten, bei denen aufgrund eines erhöhten PSA-Wertes ein Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko diagnostiziert wird, werden von deutschen Urologen analog zu den Empfehlungen der S3-Leitlinie „Prostatakarzinom“ nicht nur über definitive Behandlungsoptionen wie Operation oder Bestrahlung, sondern auch über alternative Vorgehensweisen beim Umgang mit der Erkrankung, wie etwa der aktiven Beobachtung (active surveillance), informiert.

### Was sind die Fakten?

- Prostatakrebs ist der häufigste Tumor bei Männern.
- Von 1998 bis 2008 ist die Zahl der Erkrankungen deutlich gestiegen, selbst altersstandardi-

siert hatte die Inzidenz in diesem Zeitraum von etwa 90 auf 110 Erkrankungen pro 100 000 Männer zugenommen.

- Es werden zwar immer mehr Tumoren diagnostiziert, aber auch zugleich immer mehr Männer erfolgreich behandelt. Die Sterberate aufgrund eines PCa sank im gleichen Zeitraum von 27 auf 21 pro 100 000 Männer.
- Der Anstieg der Erkrankungsrate, bei sinkender Sterberate, lässt sich nach Ansicht des Robert-Koch-Instituts auf einen vermehrten Einsatz des PSA-Tests zurückführen.

Generell lassen sich aus unserer Sicht aus den vorliegenden Informationen folgende Schlüsse ziehen:

- Patienten müssen über die Möglichkeiten und Probleme der PSA-Bestimmung detailliert informiert werden.
- Der PSA-Test zur Früherkennung des Prostatakarzinoms ist zu empfehlen.
- Überdiagnose und Überbehandlung müssen vermieden werden, sowohl durch gute Patientenberatung und kompetente therapeutische Entscheidungen als auch durch Identifikation neuer prognostischer Faktoren für das Prostatakarzinom.
- In der Zukunft ist eine weitere Auswertung der vorliegenden Studien nach längerer Nachbeobachtungszeit erforderlich.
- In der Beurteilung von diagnostischen Verfahren ist Seriosität oberstes Gebot. Polemik und teils pauschale Kritik schaden nur.

Wir hoffen, mit diesem Beitrag zur Versachlichung der Diskussion beitragen zu können. Zu wünschen ist, dass bei Tumorerkrankungen, für die es Früherkennungsmaßnahmen gibt, die Sterberaten weiter zurückgehen. Dies lässt sich allerdings nur erreichen, wenn die vorhandenen Möglichkeiten auch genutzt werden. ◀

*Dr. rer. nat. Hans-Georg Lambrecht, Ingelheim*

Bioscientia, Institut für Medizinische Diagnostik GmbH, Konrad-Adenauer-Straße 17, 55218 Ingelheim, Tel.: (0 61 32) 7 81-0, Email: hans-georg.lambrecht@bioscientia.de

## Intermittierende versus kontinuierliche ADT bei fortgeschrittenem Prostatakrebs

Die Androgendeprivationstherapie (ADT) wird bei Männern mit neu diagnostiziertem Prostatakarzinom im metastasierten Zustand oder Patienten, bei denen nach Behandlung der lokalisierten Krankheit die Progression eingetreten ist, eingesetzt. Behandlungsoptionen sind die chirurgische Kastration und die periodische medikamentöse Androgenblockade mit Gonadotropin-releasing Hormon (GnRH)-Agonisten oder -Antagonisten – gelegentlich kombiniert mit Antiandrogenen. Die ADT kann konventionell kontinuierlich oder auch intermittierend durchgeführt werden. Um diesbezüglich beide Therapieformen hinsichtlich des Risikos für Krankheitsprogression sowie die Gesamt- und krebspezifische Mortalität zu vergleichen, wurde eine Metaanalyse einschlägiger randomisierter, kontrollierter Studien durchgeführt.

Die Arbeit basiert auf einer systematischen Literatursuche in verschiedenen bibliographischen Systemen und der Analyse randomisierter, kontrollierter Vergleichsstudien hinsichtlich der Gesamt- und krebspezifischen Mortalität.

Es wurden acht randomisierte, kontrollierte Studien mit insgesamt 4 664 Patienten identifiziert, in denen konventionelle

kontinuierliche ADT mit intermittierender ADT verglichen worden ist. In einer Subgruppenanalyse mit vier Studien, in denen zusammen 2 168 Männer mit bestätigt metastasiertem Prostatakrebs behandelt worden waren, bestand zwischen beiden Therapieformen kein signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität.

Sechs klinische Studien mit 4 292 Patienten machten Angaben zur krebsspezifi-

Bei vergleichbarer Gesamtüberlebensdauer wurde ein kleines erhöhtes Risiko für die krankheitsspezifische Überlebensdauer bei intermittierender gegenüber kontinuierlicher Androgendeprivation ermittelt.

schen Mortalität. Es bestand eine kleine, nicht signifikante Zunahme der krebs-spezifischen Mortalität bei den Männern mit intermittierender gegenüber denen mit kontinuierlicher Therapie.

Fünf Studien mit 2 803 Männern konnten bezüglich der Progression bei fortgeschrittenem Prostatakrebs ausgewertet werden. Die beiden Therapieformen wiesen keine unterschiedlichen Ergebnisse auf.

Red. ◀

Tsai H-T, Penson DF, Makambi KH, et al. 2013. Efficacy of intermittent androgen deprivation therapy vs conventional continuous androgen deprivation therapy for advanced prostate cancer: a meta-analysis. *Urology* 82:327-334.

## Prognostischer Wert von *BRCA1*- und *BRCA2*-Keimbahnmutationen bei Prostatakrebs

Prostatakrebs ist beim Mann die zweithäufigste Krebstodesursache. Daher ist es wünschenswert, im Voraus Fälle mit einer lethalen Form von Prostatakrebs erkennen zu können. Bislang sind insbesondere *BRCA2*-Keimbahnmutationen als höchste Risikoformen bekannt. In diesem Zusammenhang wurde der prognostische Wert von *BRCA1/2*-Mutationen auf das Krankheitsergebnis analysiert.

Bei 2 019 Prostatakrebs-Patienten im Alter von median 58 Jahren (18 *BRCA1*-Träger, 61 *BRCA2*-Träger und 1 940 Nichtträger) wurden Tumorcharakteristika und Krankheitsergebnisse analysiert.

Prostatakrebs wies bei Vorliegen einer *BRCA1/2*-Mutation signifikant häufiger bei der Diagnosestellung einen Gleason-Grad  $\geq 8$  auf und war im fortgeschrittenen Stadium (T3/4) als bei Nichtträgern. Der gleiche Unterschied bestand auch bei der Beteiligung von Lymphknoten und für Fernmetastasen.

Während des medianen Follow-up von 50 Monaten (3,5 bis 245 Monate) wurden 220 Todesfälle dem Prostatakrebs zugeordnet (drei bei den *BRCA1*-Trägern, 21 bei den *BRCA2*-Trägern und 196 bei den Nichtträgern). Das mediane krebspezifische Überleben betrug bei den Trägern und Nichtträgern 8,6 bzw. 15,7 Jahre (Abb.).

Nach 9 553 Personenjahren in der Gesamtkohorte kamen 358 Todesfälle (4 bei *BRCA1*-Trägern, 29 mit *BRCA2*-Trägern und 325 bei Nichtträgern) vor. Das me-

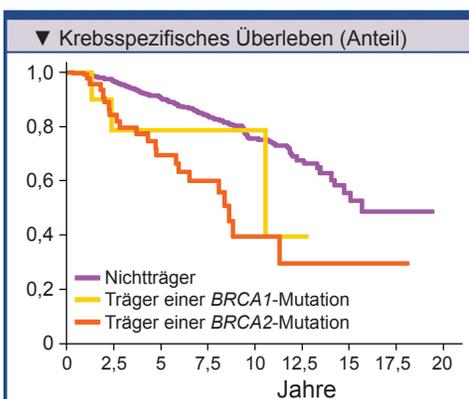
Bei Trägern einer *BRCA1*- oder *BRCA2*-Keimbahnmutation findet sich meist ein aggressiverer Prostatakrebs-Phänotyp mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für befallene Lymphknoten oder für Fernmetastasen als bei Nichtträgern einer solchen Mutation.

diane Gesamtüberleben bei den Nichtträgern überstieg das der *BRCA*-Träger (12,9 vs. 8,1 Jahre). Ferner bestand der Trend für besseres Gesamtüberleben bei den *BRCA1*-Trägern gegenüber den *BRCA2*-Trägern.

Während des Follow-up entwickelte sich bei 132 Nichtträgern, einem *BRCA1*-Träger und 17 *BRCA2*-Trägern Metastasen, nachdem zuvor lokalisierter Prostatakrebs diagnostiziert worden war. Das fünfjahres progressionsfreie Überleben war bei den Nichtträgern signifikant höher als bei den *BRCA*-Trägern (93 % versus 77 %).

Red. ◀

Castro E, Goh C, Olmos D, et al. 2013. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol* 31:1748-1757.



## Prostatakrebs-Progression Verbindung zwischen Androgenrezeptor und c-Myc

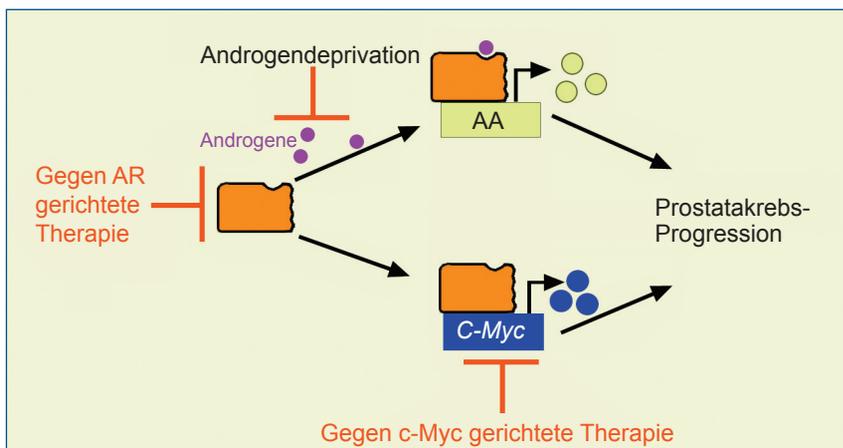
Die Mortalität von Prostatakrebs ist weitestgehend auf metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakrebs (mCRPC) zurückzuführen, der trotz Androgen-deprivationstherapie (ADT) progredient geworden ist. Vielfach überdauern Androgene im Tumorgewebe trotz kaum noch nachzuweisender Serum-Androgenspiegel. Andererseits wurde auch von Androgenliganden unabhängigen Mechanismen berichtet, über die Androgenrezeptoren (AR) das Überleben von Prostatakarzinomzellen sichern. Bislang fehlten aber sichere Erkenntnisse über spezifische AR-Zielgene. Diesbezüglich konnte aktuell nachgewiesen werden, dass *c-Myc*, dem beim Liganden-unabhängigen Prostatakrebswachstum eine Schlüsselfunktion zukommt, ein entscheidendes Liganden-unabhängiges AR-Target-Gen ist.

**A**nhand von Experimenten mit drei Prostatakrebszelllinien – den seit 1977 etablierten LNCaP-Zellen, Abl-Zellen, einem CRPC-Derivat der LNCaP-Zellen und den neuen 22RV1-Zellen – wurde untersucht, ob *c-Myc* ein direktes AR-Zielgen ist, und ob Androgenliganden für die Steuerung der *c-Myc*-Expression erforderlich sind. Unter Verwendung von Gen-Expressions-microarrays wurde an 140 Gewebeproben aus CRPC-Tumoren und 15 normalen Kontrollen gezeigt, dass die Hochregulierung der *c-Myc*-Expression mit der der AR-Expression korreliert.

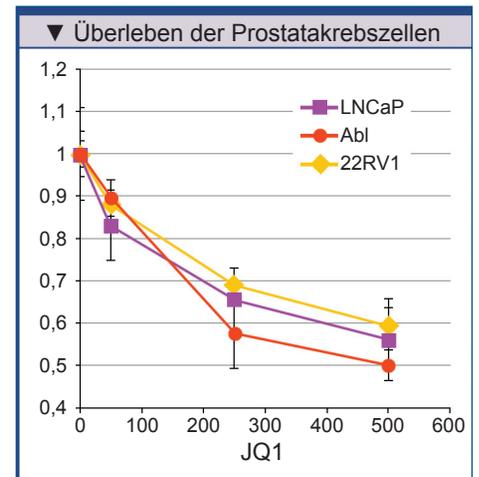
Die Suppression der AR mit AR-RNA-Inhibitoroligonukleotiden vermindert bei allen drei Zelllinien das Zellwachstum

in Androgen-depriviertem Medium ohne dabei Apoptose zu induzieren. Dasselbe Ergebnis wurde erreicht, wenn *c-Myc* mit *c-Myc*-RNA-Inhibitoroligonukleotiden supprimiert wurde. Durch Cosuppression von AR und *c-Myc* wurde das Zellwachstum nicht stärker gehemmt als durch Suppression von AR und *c-Myc* alleine.

Obwohl AR die Expression von *c-Myc* erhöht, hatte die zusätzliche Behandlung mit dem potenten synthetischen Androgen R1881 keinen weiteren Effekt. Es wurde auch keine vermehrte Besetzung des *c-Myc*-Enhancers mit AR mittels Chromatin-Immunpräzipitation (ChIP) Assays festgestellt. Das steht im Gegensatz zur parallel analysierten, Androgen-anhängigen Expression von Kallikrein 3 (PSA).



**Abb. 2:** Bei der Prostatakrebsprogression sind der Androgenrezeptor (AR) und *c-Myc* ausschlaggebende Triebkräfte Liganden-unabhängiger Mechanismen: Androgene binden an den AR, der dann die Transkription Androgen-abhängiger AR-Zielgene (AA) induziert. Aber auch wenn Androgene eliminiert werden, unterstützt der AR die Expression Liganden-unabhängiger Zielgene wie *c-Myc*. Das *c-Myc*-Gen ist gewöhnlich in Prostatakarzinomen hochreguliert und trägt zur Androgen-unabhängigen Krankheitsprogression bei. (rot: Therapiemöglichkeiten) Gegenwärtig ist die Androgendeprivation die primäre medikamentöse Behandlung bei Prostatakrebs. Sie könnte durch Therapien, die gegen den AR und *c-Myc* gerichtet sind, sinnvoll ergänzt werden.



**Abb. 1:** JQ1 supprimiert dosisabhängig die Expression von *c-Myc*, während das Liganden-unabhängige Überleben von Prostatakrebszellen reduziert wird.

In der Studie werden eine neue Verbindung zweier ausschlaggebender Proteine bei Prostatakrebs beleuchtet – Androgenrezeptor und *c-Myc*. Die Androgenligand-unabhängige Hochregulierung des *c-Myc*-Gens ist ein Mechanismus, durch den das AR-Protein das Überleben von Prostatakrebszellen auch bei völliger Androgen-deprivation unterstützt.

Die Ergebnisse lassen das Potenzial von Therapien, die gegen den AR in Prostatakrebszellen und gegen *c-Myc* gerichtet sind, erkennen. Solche Behandlungsstrategien könnten die Androgen-deprivationstherapie sinnvoll ergänzen.

Der BET-Bromodomänen-Inhibitor JQ1 supprimiert die Expression und Funktion von *c-Myc*. Bei den Prostatakrebszellen war das Liganden-unabhängige Überleben stark reduziert (**Abb. 1**).

Gegenwärtig kommen Therapien wie Anti-Sense-Oligonukleotide, die die AR-Expression hemmen können, erst in die Testphase. Durch sie und gegen *c-Myc* gerichtete Therapien erreichte die Behandlung von Prostatakrebs eine neue Ebene (**Abb. 2**). Red. ◀

Gao L, Schwartzman J, Gibbs A, et al. 2013. Androgen receptor promotes ligand-independent prostate cancer progression through *c-myc* upregulation. PLOS 8:e63563.

Anzeige

## Viszerale Adipositas als Prädiktor für Aggressivität von T1a-Nierenzellkarzinomen

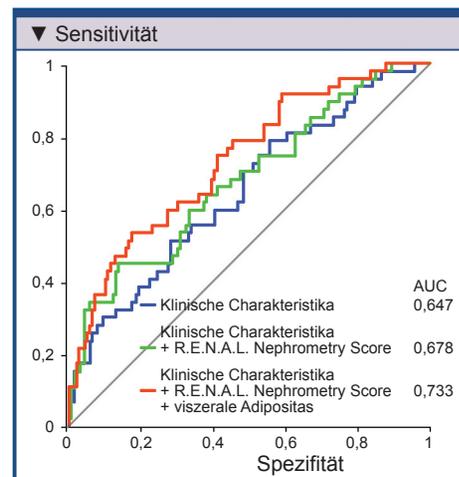
Die Inzidenz des Nierenzellkarzinoms ist in den letzten Jahrzehnten im Steigen begriffen. Hierzu haben auch bildgebende Diagnoseverfahren beigetragen, die zugleich für die vermehrte frühzeitige Entdeckung lokalisierter Krankheitsstadien mit einer Tumorgöße  $\leq 4$  cm (cT1a) verantwortlich sind. Für deren optimale Behandlung ist es bedeutsam, den Zustand des Patienten und die Tumorcharakteristika in die Therapieentscheidung einzubeziehen. Diesbezüglich wurde von chinesischen Urologen bei Patienten mit cT1a-Nierenzellkarzinom der Zusammenhang zwischen Fuhrmann-Grad und viszeraler Adipositas untersucht.

Von 186 Patienten mit operativ behandeltem cT1a-Nierenzellkarzinom wurden computertomographische Aufnahmen zur Bestimmung der Fläche des viszeralen und subkutanen Fetts herangezogen. Die Aggressivität der Tumoren wurde anhand des Fuhrmann-Grads ermittelt.

Bei 47 Gewebeproben (25,3 %) wurde beim Tumorgrading ein schlecht differenzierter Grad (25 G3, 2 G4) ermittelt. Der prozentuale Anteil an viszeralem Fett und die Tumorgöße standen signifikant im Zusammenhang mit einem hohen

Fuhrmann-Grad. Auch in der multivariaten Analyse blieb der viszerale Fettanteil ein unabhängiger Prädiktor für hohe Aggressivität des Tumors.

Inwieweit die Einbeziehung des viszeralen Fettanteils in prädiktive Modelle einen schlechten Differenzierungsgrad verlässlicher voraussagen kann als klinische Variable allein oder zusammen mit dem R.E.N.A.L. Nephrometry Score, wurde aus ROC-Kurven ermittelt (Abb.). Die Berücksichtigung des viszeralen Fettanteils verbesserte die diskriminatorischen Fähigkeiten signifikant. Red. ◀



In einem Patientenkollektiv mit cT1a-Nierenzellkarzinom stand der Anteil an viszeralem Körperfett signifikant positiv mit einem höheren Fuhrmann-Grad im Zusammenhang.

Zhu Y, Wang H-K, Zhang H-L, et al. 2013. Visceral obesity and risk of high grade disease in clinical T1a renal cell carcinoma. J Urol 189:447-453.

## Adipositas in der Adoleszenz und paternale Herkunft als Prädiktoren für Nierenzellkarzinom

Die steigende Prävalenz des Nierenzellkarzinoms wirkt sich insbesondere bei Erwachsenen mittleren Alters aus. Offensichtlich spiegelt sich darin die Zunahme von Risikofaktoren wider, deren Einfluss bei der mittleren Generation aber in die Adoleszenz zurückreichen dürfte. Da Übergewicht ein anerkannter Risikofaktor für Nierenzellkarzinom ist, wurde eine mögliche Verbindung zwischen dem Risiko und dem Body Mass Index in der späten Adoleszenz vermutet. Zugleich wurde in der israelischen Studie das Herkunftsland des Vaters oder Großvaters in die Analyse einbezogen.

Die bevölkerungsbasierte Kohortenstudie umfasste Gesundheitsdaten von 1 110 835 Männern, die mit 16 bis 19 Jahren für den Militärdienst gemustert worden sind. Diese wurden mit dem israelischen Krebsregister verknüpft und das Risikoverhältnis (Hazard Ratio [HR]) für Nierenzellkrebs in Verbindung mit dem Geburtsjahr, Body Mass Index (BMI), Körpergröße und Herkunftsland des Vaters/Großvaters, Ausbildungsdauer und sozialem Status ermittelt.

Das mittlere Alter, der zu 82 % in Israel geborenen Männer betrug bei der Muste-

rung 17,3 Jahre. Ihre Eltern oder Großeltern stammten ursprünglich zu 42 % aus Europa, zu 27 % aus Asien und zu 26 % aus Nordafrika. Ein BMI  $>25$  und  $>27,5$   $\text{kg/m}^2$  wurde bei 12 % bzw. 5 % der „Spätdoleszenten“ registriert. Das mediane Follow-up betrug 17 Jahre. Während dieses Zeitraums wurden 274 Nierenzellkarzinome identifiziert. Das mittlere Diagnosealter betrug 44 Jahre.

Bei multivariater Analyse mit Korrekturen für Herkunft von Vater/Großvater, Körpergröße und Geburtsjahr errechnete sich für die oberste Quintile im Vergleich

Übergewicht während der späten Adoleszenz ist ein wesentlicher Risikofaktor für Nierenzellkarzinom. Europäische Wurzeln sind unabhängig mit einem erhöhten Risiko assoziiert.

zur untersten Quintile des BMI ein HR von 1,64 für das Nierenzellkarzinomrisiko ( $p=0,008$ ). Das Gros des Risikozuwachses resultierte aus der Gruppe mit einem BMI  $\geq 27,5$   $\text{kg/m}^2$ .

Die für Geburtsjahr, BMI, Körpergröße, Ausbildungsdauer und sozialer Status korrigierte multivariate Analyse ergab bei ursprünglich asiatischer und afrikanischer Herkunft gegenüber der europäischen Herkunft ein verringertes Nierenzellkarzinomrisiko (HR 0,68 bzw. 0,67). Red. ◀

Leiba A, Kark JD, Afek A, et al. 2013. Adolescent obesity and paternal country of origin predict renal cell carcinoma: a cohort study of 1.1 million 16 to 19-year-old males. J Urol 189:25-29.

## Metastasiertes Nierenzellkarzinom

# Pazopanib versus Sunitinib in der Erstlinientherapie

Die Therapie des metastasierten Klarzell-Nierenzellkarzinoms hat sich in den letzten Jahren weitgehend hin zu Therapeutika verlagert, die zielgerichtet die Angiogenese hemmen. Diesbezügliche potenzielle Substanzen für die Erstlinientherapie sind die Tyrosinkinase-Inhibitoren Pazopanib und Sunitinib. Aktuell wurden beide Substanzen hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit in einer Phase-III-Studie miteinander verglichen.

In der randomisierten, open-label Phase-III-Studie wurden 1110 Patienten mit metastasiertem klarzelligem Nierenzellkarzinom im Verhältnis 1:1 mit Pazopanib (557 Patienten; kontinuierlich einmal täglich 800 mg Pazopanib) oder Sunitinib (553 Patienten; einmal täglich 50 mg Sunitinib für 4 Wochen gefolgt von 2 therapiefreien Wochen) behandelt. Als primärer Endpunkt war das durch unabhängige Begutachtung festzustellende progressionsfreie Überleben (PFS) festgelegt worden. Die Power der Studie war ausgelegt, um die Nicht-Unterlegenheit von Pazopanib gegenüber Sunitinib feststellen zu können.

### Progressionsfreies Überleben

Bei 336 von 557 Patienten (60 %) in der Pazopanib-Gruppe und bei 323 von 553 Patienten (58 %) in der Sunitinib-Gruppe kam es zur Krankheitsprogression. Das mediane PFS betrug in der Pazopanib-Gruppe 8,4 Monate gegenüber 9,5 Monaten in der Sunitinib-Gruppe (Abb. 1). Die Hazard Ratio für Krankheitsprogression oder Tod infolge jedweder Ursache betrug 1,05 (95 % CI 0,90 bis 1,22). Damit ist die

festgelegte Grenze von 1,25 des oberen Werts des 95 % Konfidenzintervalls für Nicht-Unterlegenheit eingehalten.

### Tumoransprechen und Gesamtüberleben

Durch unabhängige Überprüfung wurden 170 Patienten mit partiellem Ansprechen in der Pazopanib-Gruppe (31 %) und 134 in der Sunitinib-Gruppe (24 %) bestätigt. Komplettansprechen trat in einem bzw. drei Fällen auf. Das objektive Ansprechen war mit 31 % versus 25 % in der Pazopanib-Gruppe signifikant höher als in der Sunitinib-Gruppe.

Insgesamt verstarben 502 Patienten. Das mediane Gesamtüberleben betrug mit Pazopanib 28,4 Monate gegenüber 29,3 Monate mit Sunitinib.

### Sicherheit und Verträglichkeit

Die Nebenwirkungsprofile von Pazopanib und Sunitinib unterschieden sich in wesentlichen Punkten: Die Inzidenzen von Fatigue und Hand-Fuß-Syndrom aller Schweregrade und der Grade 3 oder 4

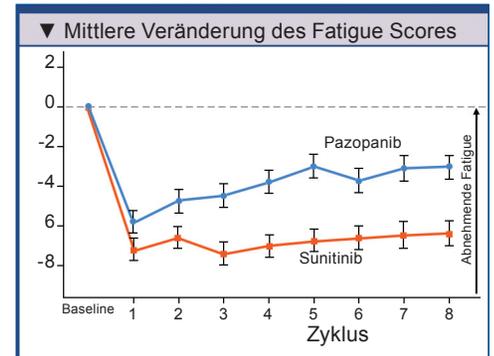


Abb. 2: Anhand des Quality of Life Questionnaire wurde bei der Behandlung mit Pazopanib eine geringere Belastung Fatigue ermittelt als bei der Behandlung mit Sunitinib.

sowie anormale hämatologische Laborparametern (Leukopenie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie) traten häufiger bei den mit Sunitinib als bei den mit Pazopanib behandelten Patienten auf. Hingegen waren im Pazopanib-Arm Veränderungen der Haarfarbe, Gewichtsverlust und Alopezie sowie Anormalitäten bei den Leberfunktionstests wie erhöhte Alanin-Aminotransferase und Bilirubinwerte häufiger als im Sunitinib-Arm.

Die Lebensqualität der Patienten während der ersten sechs Behandlungsmonaten blieb in der Pazopanib-Gruppe deutlich besser erhalten als in der Sunitinib-Gruppe. Die mittleren Veränderungen von 11 der 14 gesundheitsbezogenen Quality-of-Life-Domänen wie insbesondere Fatigue (Abb. 2) oder Schmerzhaftigkeit des Rachens, der Hände oder der Füße begünstigten Pazopanib.

Fatale Medikament-bezogene Nebenwirkungen traten drei in der Pazopanib-Gruppe und acht in der Sunitinib-Gruppe auf. jfs ◀

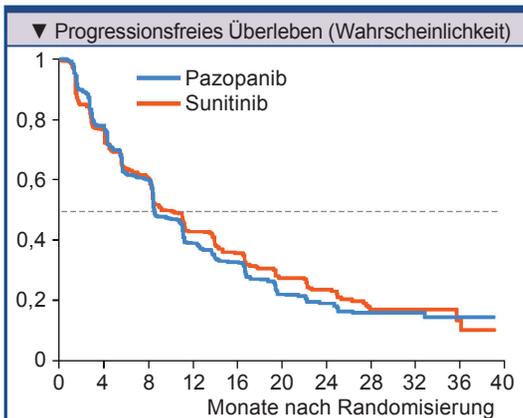


Abb. 1: Kaplan-Meier-Kurven des progressionsfreien Überlebens (PFS) nach unabhängiger Überprüfung: Medianes PFS für Pazopanib 8,4 Monate und für Sunitinib 9,5 Monate.

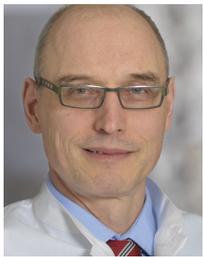
Pazopanib und Sunitinib haben in der Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom vergleichbar hohe Effektivität.

Hinsichtlich Sicherheit und Lebensqualität ergaben sich Vorteile für Pazopanib.

Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al 2013. Pazopanib versus Sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 369:722-731.

# Wird zu viel operiert?

Das Thema „In Deutschland wird zu viel operiert“ beschäftigte in der letzten Zeit die Medien und auch in Fachkreisen gab es unterschiedliche Meinungen dazu. Zu viele unnötige Operationen auch in der Urologie? Werden Therapieentscheidungen durch ökonomische Gründe beeinflusst, weil Ärzte und Kliniken in unserem System unter Profitdruck stehen? Werden Patienten nicht ausreichend über konservative Heilmethoden aufgeklärt und stattdessen übereilt operiert – weil mit Operationen mehr Geld zu verdienen ist? Wie sehen das die Urologen? Fragen hierzu an Dr. Jörn H. Witt, Chefarzt an der Klinik für Urologie, Kinderurologie und Urologische Onkologie, St. Antonius-Hospital Gronau.



Dr. med. Jörn H. Witt  
(Gronau)

**Herr Dr. Witt, greifen die Urologen in Deutschland zu schnell zum Skalpell? Gibt es Belege für diese Behauptung?**

**Dr. Witt:** Nein, tatsächliche Belege für eine solche Behauptung gibt es nicht. Grundsätzlich ist eine solche Behauptung irrefüh-

rend. Wenn überhaupt muss die Frage lauten: „Wird in Deutschland zu oft therapiert?“ Therapie ist nicht nur Operation. Auch medikamentöse Behandlungen und Strahlentherapie müssen bei einer solchen Frage mit einbezogen werden. Exakte Zahlen zu therapeutischen Vorgehensweisen sind schwer zu finden, die therapeutischen Vorgehensweisen in Deutschland sind jedoch, wie auch international üblich, in leitlinienorientierte Empfehlungen eingebunden. Meines Erachtens und auch aus Diskussionen mit Fachkollegen bei internationalen Kongressen, unterscheidet sich die Therapiehäufigkeit in Deutschland nicht wesentlich von der in anderen Ländern. Das gilt sowohl für benigne als auch für maligne Erkrankungen.

**Gibt es bei älteren Patienten einen Trend zu mehr Operationen?**

**Dr. Witt:** Die Lebenserwartung in Deutschland steigt unvermindert an. Das biologische Alter und die Komorbidität ist entscheidend für bestimmte Therapieformen. Bei zunehmend gesunden älteren Menschen sind auch Operationen im höheren Lebensalter gerechtfertigt. Eine Grenze nach dem Motto „ab 60 wird nicht mehr operiert oder therapiert“ ist ethisch höchst fragwürdig und meines Erachtens nicht vertretbar.

**Ist die Zunahme der Prostatakrebsoperationen allein nur demographiebedingt?**

**Dr. Witt:** Unverändert werden in Deutschland Prostatakarzinome, erfreulicherweise, oft im Frühstadium entdeckt. Hier stellt die Operation eine therapeutische Option mit höchstem Evidenzlevel im Rahmen der leitlinienkonformen Vorgehensweisen dar. Wenn tatsächlich eine Zunahme von radikalen Prostatektomien zu verzeichnen ist, spielen demographische Effekte eine mögliche Rolle. Auch die Zunahme der Prostatakarzinominzidenz kann hierzu beitragen.

**Spielt die Krankenhauspolitik oder andere ökonomische Gründe eine Rolle?**

**Dr. Witt:** In Deutschland wohl kaum. Das System mit Budgetvereinbarungen zwischen den Versicherungen und den Krankenhäusern ist sehr starr und lässt eine Leistungsausweitung kaum zu. Ändern sich Patientenströme schnell, z.B. durch qualitativ hochwertige Leistungen in einer Abteilung, hat der Leistungserbringer zunächst einen Nachteil. Die mehr erbrachten Leistungen werden nur teilweise bezahlt. Dieses gilt sogar für das darauffolgende Jahr! Geschäftsführungen wirken daher eher bremsend auf solche Abteilungen ein.

**Kann eine zweite Meinung die Zahl der Operationen senken?**

**Dr. Witt:** Eine zweite Meinung ist vor einer wesentlichen therapeutischen Maßnahme immer angebracht. Betrachten Sie es so Frau Klafke: Wenn Sie ein neues Auto kaufen möchten, erkundigen Sie sich auch bei verschiedenen Anbietern und entschei-

den sich dann für eine Marke. Da oft verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung stehen kann der Patient in Abhängigkeit von Evidenz und persönlicher Präferenz zwischen verschiedenen Behandlungswegen wählen. Die Beratung an entsprechenden Zentren soll die Betroffenen in der Entscheidungsfindung unterstützen. An der Notwendigkeit und der Häufigkeit von therapeutischen Maßnahmen ändert sich jedoch nichts. Wenn weniger operiert wird, erfolgt häufiger eine andere Therapie z.B. eine Bestrahlung oder eine medikamentöse Therapie.

**Wann ist weniger mehr? Welche Rolle spielt das Alter des Patienten?**

**Dr. Witt:** Weniger ist dann mehr, wenn der Patient in der Abwägung zwischen Therapie und nicht Therapie keinen Vorteil durch die Behandlung hat. Dies lässt sich nicht allein am Alter festmachen. Bei der lokalen Therapie des Prostatakarzinoms sollte die individuelle Lebenserwartung des Patienten höher als 10 Jahre sein. Ein gesunder 77-jähriger kann durchaus hierunter fallen, ein 62-jähriger mit deutlicher Komorbidität möglicherweise nicht.

**Wer sind die Opfer (Patienten oder Ärzte?) eines Gesundheitssystems, in dem zu viele unnötige Untersuchungen und Operationen durchgeführt werden?**

**Dr. Witt:** Jede Form eines geregelten Gesundheitssystems erzeugt Zwänge und fördert bestimmte Vorgehensweisen. Der Ausdruck „Opfer“ gefällt mir nicht, „Betroffener“ ist eher zutreffend. Betroffene sind Patienten, Ärzte, Versicherungen und Andere. In einem solchen System gibt es nicht einfach

ein Zuviel oder ein Zuwenig. In Deutschland gibt es z.B. aufgrund der leistungsabhängigen, sehr geringen quartalsweisen Vergütung bei gesetzlich versicherten Patienten die Neigung so wenig Untersuchungen und Behandlungen wie möglich durchzuführen. Der daraus entstehende ökonomische Druck auf die Ärzte führt dann möglicherweise zu der Neigung die besser bezahlten Leistungen bei Privatpatienten großzügiger durchzuführen.

**Sind medizinische Notwendigkeiten nicht mehr ausschlaggebend für eine Therapieentscheidung, sondern der Profitdruck, unter dem Ärzte und Kliniken in unserem Gesundheitssystem stehen?**

**Dr. Witt:** Wie bereits vorhin beschrieben: In einem im Wesentlichen rationierten Gesundheitssystem sind solche Reize wenig vorhanden. Gerade bei Karzinom-erkrankungen gibt es (möglicherweise im Unterschied zu den eher symptomorientier-

ten Erkrankungen z.B. im orthopädischen Bereich) klar definierte Behandlungsprinzipien. Ein grundsätzliches abweichendes Vorgehen mit dem Ziel einer Mengenausweitung ist allein daher schon nicht möglich. Irgendeine Form einer mengenorientierten Zielvereinbarung zwischen Geschäftsführung und Chefarzt – wie teilweise in den Medien vermittelt – ist mir in der Urologie nicht bekannt.

Noch einmal am Beispiel unseres Prostatakarzinomzentrums: Jeder Patient, der sich zu einem Beratungsgespräch vorstellt, wird über die in seinem Fall möglichen Therapieoptionen, unter Einbeziehung der jeweiligen Vor- und Nachteile, informiert. Aus Gesprächen mit Fachkollegen und Patienten die sich in anderen Zentren vorgestellt haben, weiß ich, dass die Vorgehensweisen in anderen Zentren gleichartig sind.

**Der internationale Vergleich: Gibt es Zahlen aus dem europäischen Ausland?**

## Active Surveillance bei metastasiertem RCC als Therapieoption vor systemischer Therapie?

Bei metastasiertem Nierenzellkarzinom (mRCC) gilt die zielgerichtete systemische Therapie heute als Standardbehandlung. Da bei einigen Patienten ein erstaunlich langsam fortschreitender, indolenter Krankheitsverlauf zu beobachten ist, wurde von japanischen Klinikern hypothesiert, dass Active Surveillance mit verschobener systemischer zielgerichteter Therapie in solchen Fällen eine verlockende Therapieoption darstellen könnte.

Die retrospektive Analyse umfasste die klinischen und pathologischen Daten von 29 Patienten mit mRCC (69 % Männer), die aufgrund ihrer Präferenz und einer asymptomatischen oder nur langsam progredienten Krankheit zunächst nicht systemisch behandelt sondern überwacht worden sind. Alle diese Patienten hatten nach den Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)- oder Heng-Kriterien ein intermediäres oder günstiges Risikoprofil.

Bei Beginn der Active Surveillance betrug das mittlere Alter der Patienten 69 Jahre. Von ihnen hatten 19 ein Rezidiv und zehn befanden sich im Stadium IV der Krankheit. Die mediane Nachbeobachtungsdauer

belief sich auf 35,3 Monate (7,5-174,5 Monate). In diesem Zeitraum trat median nach 26,1 Monaten bei 21 Patienten die Krankheitsprogression ein. Von diesen Patienten ließen sich aber nur zwölf behandeln. Sie erhielten in sechs Fällen Sunitinib, in drei Fällen eine Strahlentherapie, in zwei Fällen wurde operiert und ein Patient erhielt Sorafenib. Nach lokaler Behandlung (Bestrahlung, Operation) wurde die Therapie mit Sunitinib fortgesetzt. Bei vier der zwölf Patienten mit systemischer Target-Therapie wurde ein partielles Ansprechen, bei fünf Patienten eine stabile und bei drei eine progressive Krankheit beobachtet.

Während des Follow-up kam es durch das mRCC zu vier Todesfällen. Das medi-

**Dr. Witt:** Es gibt solche Vergleiche. Wir haben z.B. unsere therapeutischen Empfehlungen beim Prostatakarzinom mit denen niederländischer Zentren verglichen. Das Ergebnis: lokale Therapien wurden im Verhältnis zur aktiven Überwachung ähnlich häufig vorgeschlagen. Bei den lokalen Therapieoptionen bei uns mit einer etwas häufigeren Empfehlung zur Operation im Verhältnis zur Bestrahlung. Ein Einflussfaktor ist hierbei sicher unsere sehr große Erfahrung mit der roboterassistierten radikalen Prostatektomie. Im Vergleich zur Bestrahlung sind die onkologischen und funktionellen Resultate für die Operation, in entsprechenden Zentren, mindestens gleichwertig. Sozioökonomisch ergibt sich, bei den deutlich geringeren Kosten für die Operation im Vergleich zur Radiatio, sogar ein Vorteil für die deutschen Empfehlungen. ◀

**Herr Dr. Witt, danke für das Gespräch!**

Das Interview führte Malgorzata Klafke.

In der relativ kleinen Gruppe von Patienten mit langsam fortschreitendem, indolentem, metastasiertem Nierenzellkarzinom konnten mit Active Surveillance gefolgt von systemischer zielgerichteter Therapie ein angemessenes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben registriert werden.

Sollten sich die Ergebnisse bei einer größeren Patientenzahl bestätigen lassen, könnte Active Surveillance für eine dann genauer zu definierende Subpopulation an mRCC-Patienten eine attraktive Therapieoption sein.

ane Gesamtüberleben wurde nicht erreicht. Die 12-, 24-, und 48-monatigen Gesamtüberlebensraten betragen 96,4 %, 88,7 % bzw. 83,8 %.

Red. ◀

**Matsubara N, Mukai H, Naito Y, et al. 2013.** First experience of active surveillance before systemic target therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology* 82:118-123.



## Bundesverfassungsgericht zu nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln: Auch chronisch Kranke erhalten kein Kassenrezept – Sie werden auf Ausgleichszahlungen der Kasse verwiesen

**B**ereits seit Jahren dürfen Vertragsärzte nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel nur in Ausnahmefällen per Kassenrezept verordnen. Immer wieder entsteht Kommunikationsbedarf im Praxisalltag, wenn ausgeschlossene Arzneimittel empfohlen werden. Manche chronisch Kranke meinen, sie seien besonders hart betroffen und benachteiligt. Das Bundesverfassungsgericht hatte deshalb die Verfassungsbeschwerde eines Versicherten zu entscheiden.

### 100 %ige Selbstbeteiligung

Die Gesetzeslage erscheint auf den ersten Blick nach § 34 Abs. 1 SGB V klar: Nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel sind grundsätzlich von der Versorgung ausgeschlossen. Ausgenommen sind versicherte Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und versicherte Jugendliche bis zum vollendeten 18. Lebensjahr mit Entwicklungsstörungen. Des Weiteren legt der GBA in der Arzneimittel-Richtlinie fest, welche nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittel bei der Behandlung schwerwiegender Erkrankungen als Therapiestandard gelten und deshalb mit Kassenrezept verordnet werden können. Die Gesetzesbegründung zu dieser Regelung stellt klar, dass ausgeschlossene Arzneimittel in der vertragsärztlichen Versorgung weiter einbezogen sein sollen. Der Gesetzgeber mutet den Versicherten hier allerdings eine 100 %-ige Selbstbeteiligung zu. Diese Motivation ist für das Verständnis der Regelungen von Bedeutung.

### Regelungen sind für Vertragsärzte ohne individuelle Ausnahmen verbindlich

Inzwischen ist auch gerichtlich bestätigt, dass Vertragsärzte über die Regelungen im SGB V und in der Arzneimittel-Richtlinie hinaus keinen Beurteilungs- und Entscheidungsspielraum haben. In Arzneimittelregress gerät ohne Verteidigungschance, wer sich über die Anordnungen hinwegsetzt, mag im einzelnen Behandlungsfall die Verordnung per Kassenrezept medizinisch auch noch so plausibel sein.

### Auch chronisch Kranke erhalten keine Kassenrezepte

In seinem Beschluss vom 12.12.2012 (AZ: 1 BvR 69/09) stellt das Bundesverfassungsgericht u.a. fest, chronisch Kranken werde in der GKV kein Sonderopfer zu Gunsten der Allgemeinheit durch den Ausschluss vieler nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel auferlegt. Die Ungleichbehandlung zwischen den Arzneimittelarten ziehe für chronisch Kranke tatsächlich höhere Zuzahlungen nach sich, sei aber gerechtfertigt. Ein Verstoß gegen das Grundgesetz sei also nicht feststellbar. Für das Bundesverfassungsgericht spielt auch eine Rolle, dass der Gesetzgeber Regelungen getroffen hat, um die Belastung der chronisch Kranken durch die Kosten für Arzneimittel zu begrenzen. Bei der Zuzahlungsgrenze profitieren chronisch Kranke bei Inanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen und bei therapiegerechtem Verhalten, da

sie nach § 62 Abs. 1 Satz 2 SGB V nur Zuzahlungen bis zur Höhe von einem Prozent statt zwei Prozent des Bruttoeinkommens wie andere Versicherte leisten müssen.

### Mit kenntnisreicher Kommunikation schützen sich Ärzte und ihr Team

**Fazit:** Dass nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel vielfach nur mit grünem Rezept oder Privatrezept ordnungsfähig sind, ist auch bei chronisch Kranken verfassungsrechtlich unbedenklich. Vertragsärzte und ihr Team sollten klipp und klar kommunizieren, wie das System geregelt ist, und dass eine individuelle Abänderungsmöglichkeit nicht besteht. Man sollte auch deutlich auf vom Gesetzgeber festgelegte Belastungsgrenzen für Zuzahlungen hinweisen. Hierzu zählen auch die Aufwendungen für medizinisch notwendige nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel. Larmoyantes Klagen ist fehl am Platz, denn chronisch Kranke sind gegenüber anderen Versicherten privilegiert, da sie Zuzahlungen nur bis zur Höhe von einem Prozent statt zwei Prozent des Bruttoeinkommens leisten müssen. ◀

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

Dr. jur.  
Frank A. Stebner  
(Salzgitter)  
Fachanwalt für  
Medizinrecht  
[www.drstebner.de](http://www.drstebner.de)



## Es ist nicht alles Gold was glänzt: Was bei der Entscheidung für eine Zweigpraxis alles zu beachten ist

**D**er strategische Aufbau einer Zweigpraxis (Filiale, Nebenbetriebsstätte) kann sinnvoller Bestandteil der Praxisentwicklung sein. Die Vor- und Nachteile einer solchen unternehmerischen Entscheidung müssen jedoch genau abgewogen werden.

### Berufs- und vertragsrechtliche Situation

Nach den geltenden Berufsordnungen ist die Ausübung ambulater Heilkunde an mehreren Orten (bis zu drei Stellen) ohne Genehmigungserfordernis berufsrechtlich möglich. Es besteht lediglich eine Anzeigepflicht gegenüber der örtlich zuständigen Ärztekammer. Aber Achtung: Sollen in der Filiale Leistungen in der vertragsärztlichen Versorgung erfolgen, ist eine KV-Genehmigung erforderlich. Liegen die Voraussetzungen nach der Zulassungsverordnung-Ärzte vor, besteht ein Rechtsanspruch auf die Genehmigung. Entscheidend kommt es auf die Verbesserung der Versorgung der Versicherten am Ort der Filiale an. Bedarfsplanungsrechtliche Erwägungen spielen dabei grundsätzlich keine Rolle mehr, vertragsärztliche Nebenbetriebsstätten können auch in wegen Überversorgung gesperrten Gebieten erforderlich sein.

### Was zählt zu den zwei weiteren Orten, an denen der Arzt ärztlich tätig sein darf?

Eine Filiale im Sinne der Berufsordnung liegt nur vor, wenn eine typischerweise in Arztpraxen erbrachte ambulante Tätigkeit ausgeführt wird. Zu den zwei weiteren Orten ärztlicher Tätigkeit zählt keine Tätigkeit in Belegkrankenhäusern, in Heimen, Sanatorien oder ambulanten OP-Zentren, in denen der Arzt Patienten betreut.

### Alternative: Ausgelagerte Betriebsstätte (Praxisräume)

Eine vertragsärztliche Besonderheit ist die ausgelagerte Betriebsstätte (früher: ausgelagerte Praxisräume). Darunter ist ein zu-

lässiger und nicht genehmigungspflichtiger Tätigkeitsort in räumlicher Nähe zum Vertragsarztsitz zu verstehen. Hierzu zählt auch ein Operationszentrum, in welchem ambulante Operationen bei solchen Patienten durchgeführt werden, die den Vertragsarzt zuvor in seiner Praxis aufgesucht haben.

### Pflichten am Praxissitz und den weiteren Behandlungsorten

Der niedergelassene Arzt hat nach wie vor einen Praxissitz, seine Niederlassung. Dies ist der Ort, an dem der Arzt üblicherweise seine ambulante Tätigkeit ausübt, also seine Sprechstunde hält. Für diesen Ort besteht allgemein auch die sog. „Residenzpflicht des Vertragsarztes“. Er hat seine Wohnung so zu wählen, dass er für die ärztliche Versorgung seiner Patienten rechtzeitig erreichbar ist. Ausnahmen gelten in unterversorgten Gebieten.

### Sprechstundenpflicht

Nach dem Bundesmantelvertrag-Ärzte müssen am Vertragsarztsitz und in der Filiale Sprechstunden nach dem Bedürfnis einer ausreichenden und zweckmäßigen Versorgung durchgeführt und bekannt gegeben werden. Die Tätigkeit in der Filiale darf also nicht „nur bei Gelegenheit“ erfolgen.

### Teilnahme am Notfalldienst beim Ort der Filiale

Beachtenswert ist auch ein Beschluss des Landessozialgerichts NRW (vom 19.03.2012 – L 11 KA 15/12 B ER). Danach wird mit der Zulassung die Pflicht des Vertragsarztes begründet, der Versorgung der Patienten umfassend zur Verfügung zu stehen. Er muss den ärztlichen Notfalldienst gleichwertig mittragen, so lange er in vollem Umfang vertragsärztlich tätig ist. Kraft Gesetzes sei der Vertragsarzt mit der Teilnahme an der Versorgung der Versicherten gehalten, sowohl am Stammsitz als auch

am Sitz der Zweigpraxis den Notfalldienst zu verrichten.

### Errichtung einer Zweigpraxis: Vor- und Nachteile genau abwägen

Wichtig ist, nicht nur die Einnahmeseite zu sehen, sondern auch Überraschungen und ungeahnte Verpflichtungen in diese Entscheidung miteinzubeziehen. Hierzu gehört beispielsweise die Notdienstverpflichtung auch in der vertragsärztlichen Zweigpraxis, wie wirtschaftlich zusätzliche Miete, Personal- und weitere Betriebskosten. Schließlich muss auch der zeitliche und energetische Aufwand des Hin- und Herpendelns zwischen den verschiedenen Zweigpraxen der Niederlassung, also dem Hauptpraxissitz, in zeitlicher wie kostenmäßiger Hinsicht berücksichtigt werden. Die Investition in eine kompetente Wirtschaftsberatung ist vor der endgültigen Entscheidung eine gut angelegte Investition. Es sollte kritisch überlegt werden, ob der eigene Steuerberater zu solch einer Beratung die notwendigen Kenntnisse vom Gesundheitswesen besitzt.

### Fazit

Die Einrichtung einer Zweigpraxis will wohl überlegt sein: Hier sind einerseits rechtliche Aspekte wie etwa die mengenmäßige Beschränkung der Zweigpraxen und etwaige vertragsärztliche Verpflichtungen am Stammsitz sowie am Sitz der Zweigpraxis zu berücksichtigen. Im Vorfeld zur Begründung einer Zweigpraxis muss weiterhin auch die Kosten-Nutzen-Relation sorgfältig überprüft werden. Eine gute rechtliche und wirtschaftliche Beratung ist vor Beginn des Vorhabens unerlässlich, damit die Bilanz später nicht heißt: „Aus Schaden klug geworden.“ ◀

*Christian Wegener, Salzgitter*

Christian Wegener MBA,  
Rechtsanwalt  
im Anwaltsbüro  
Dr. Stebner, Salzgitter  
www.drstebner.de



## Metastasiertes Nierenzellkarzinom Neuere Daten zu Sorafenib lassen aufhören

Die Prognose für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom hat sich seit der Einführung zielgerichteter Therapeutika wie den Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) und den mTOR-Inhibitoren hinsichtlich progressionsfreiem und Gesamtüberleben positiv entwickelt. Hierfür steht mittlerweile eine Reihe von Präparaten sowohl für die Erst- als auch die Zweitlinientherapie zur Auswahl. Diesbe-

züglich gilt es, bei der Therapieentscheidung einen Ausgleich zwischen Überlebenserwartung und dem Erhalt von Lebensqualität herzustellen.

Die wachsende Anzahl neuer zielgerichteter Substanzen und die ständig anflutende Datenvielfalt machen die Entscheidung nicht einfacher, welcher Therapie zu welchem Zeitpunkt bei welchem Patienten der Vorzug zu geben ist. Bei sich vielfach ab-

zeichnenden gleichwertigen oder klinisch nicht relevant abweichenden Therapieergebnissen verschiedener Substanzen mit gleichen oder unterschiedlichen Wirkmechanismen, rückt zunehmend das Toxizitätsprofil eines Therapeutikums in den Fokus der Therapieentscheidung. Diesbezüglich scheint die Verträglichkeit von Sorafenib als wesentlicher Aktivposten zu Buche zu schlagen. Darüber hinaus hat sich diese Substanz in letzter Zeit im Vergleich mit neu zugelassenen Tyrosinkinase Inhibitoren (TKI) und mammalian target of rapamycin (mTOR)-Inhibitoren im Bereich der Zweitlinie als effektive Alternative erwiesen [1]. Aber auch als Erstlinientherapeutikum liegen für Sorafenib neue Daten vor, die die Substanz für diese Situation empfehlen.

### Ist die Sequenz TKI – TKI eine sinnvolle Therapieoption?

Auf dem ESMO 2012 wurden Daten der INTORSECT-Studie präsentiert, in der der mTOR-Inhibitor Temeirolimus mit dem TKI Sorafenib in der Zweitlinientherapie nach dem Versagen des TKI Sunitinib verglichen worden war [2]. Bezüglich des progressionsfreien Überlebens bestand mit 4,28 Monaten für Temeirolimus und 3,91 Monaten für Sorafenib kein statistisch signifikanter Unterschied (Abb. 1). Andererseits ergab sich in der Analyse des Gesamtüberlebens mit 16,64 Monaten für Sorafenib versus 12,27 Monaten für Temeirolimus ein deutlicher Vorteil (Abb. 2). Aus den Ergebnissen der multizentrischen, randomisierten, open-label, Phase-III-Studie lässt sich schlussfolgern, dass sich entgegen der ursprünglichen Einschätzung, die den Wechsel des Wirkmechanismus als sinnvoll erachtete, eine Zweitlinientherapie nach Sunitinib mit einem weiteren TKI durchaus eine vergleichbare bzw. sogar die effektivere Alternative sein kann.

### Sorafenib im Vergleich mit einem anderen TKI

In der Phase-III-Studie AXIS wurde der potente Inhibitor der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptoren (VEGFR) Axitinib mit Sorafenib in der

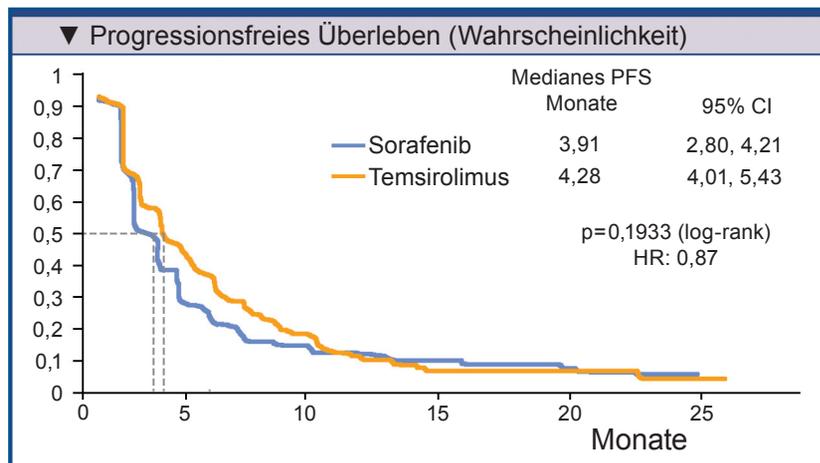


Abb. 1: INTORSECT-Studie: Vergleich des progressionsfreien Überlebens (PFS) zwischen Temeirolimus und Sorafenib als Zweitlinientherapie von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom, deren Krankheit unter/nach einer Therapie mit Sunitinib progredient geworden ist [2].

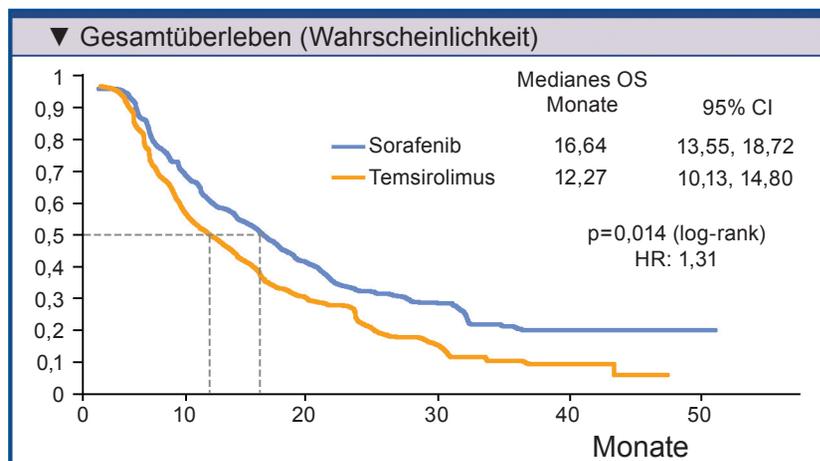


Abb. 2: INTORSECT-Studie: Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) zwischen Temeirolimus und Sorafenib als Zweitlinientherapie von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom, deren Krankheit unter/nach einer Therapie mit Sunitinib progredient geworden ist [2].

Zweitlinientherapie verglichen [3]. Die Patienten (n=723) mit fortgeschrittenem/metastasiertem Klarzell-Nierenzellkarzinom waren unter/nach einer Erstlinientherapie (Sunitinib, Bevacizumab plus Interferon-alpha, Temsirolimus, oder Zytokinen) progredient geworden und randomisiert einer Therapie mit Axitinib 5 mg zweimal täglich (Dosiserhöhung möglich) oder 400 mg Sorafenib zweimal täglich (Dosiserhöhung nicht vorgesehen) zugeordnet worden. Das mediane progressionsfreie Überleben in der Gesamtkohorte war mit 6,7 Monaten für Axitinib günstiger als mit 4,7 Monaten

für Sorafenib. Bei den mit Sunitinib vorbehandelten Patienten (n=389) betragen die Werte 4,8 Monate versus 3,4 Monate. Das Gesamtüberleben war bei Behandlung mit Axitinib und Sorafenib vergleichbar (20,1 Monate versus 19,2 Monate). Unterschiede ergaben sich bei den Untergruppen mit verschiedener Vortherapie, die aber ebenfalls statistisch nicht signifikant waren (Abb. 3). Wurden Untergruppen von Patienten mit Prognose nach dem Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) Score analysiert, resultierte in der Gruppe mit intermediärem Risiko eine deutlich längere Über-

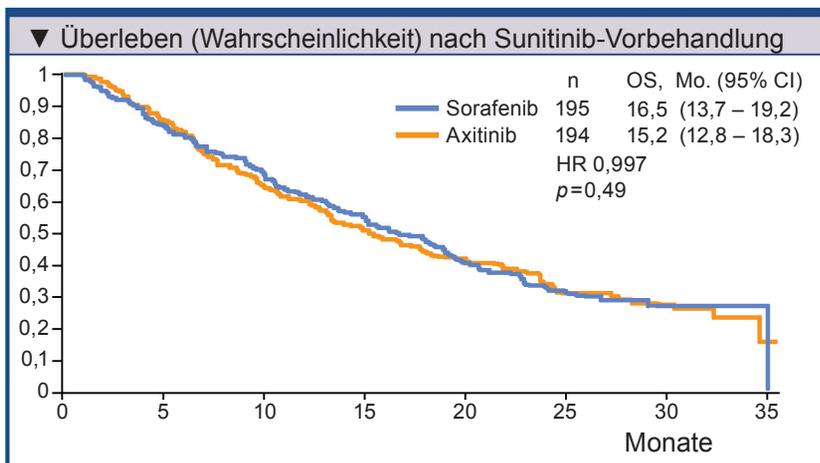
lebenszeit für die mit Sorafenib behandelten Patienten (Abb. 4).

### Empfehlung für Sorafenib in der Erstliniensituation

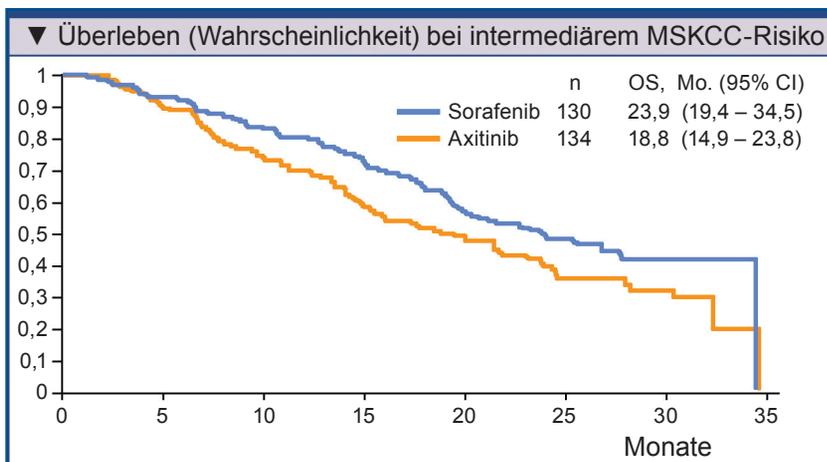
Anders als in Europa hat Sorafenib in den USA die uneingeschränkte Zulassung. Die Rechtfertigung dieser Einstufung bestätigt sich in einer kürzlich publizierten Vergleichsstudie zwischen Sunitinib und Sorafenib [4]. Die Dauer des progressionsfreien Überlebens war nach einem medianen Follow-up von 27,6 Monaten mit 8,6 Monaten für Sorafenib und 9,9 Monaten für Sunitinib nicht signifikant unterschiedlich (p=0,948). Gleiches galt für das Gesamtüberleben (25,7 Monate bzw. 22,6 Monate; p=0,774). Bei den mit Sorafenib behandelten Patienten war deutlich seltener eine Dosisreduktion aufgrund von Toxizität als bei den mit Sunitinib behandelten Patienten erforderlich (37 % versus 54 %).

Ein erstaunlich langes progressionsfreies Überleben resultierte mit 9,1 Monaten für Sorafenib auch in der TIVO-1-Studie, in der Tivozanib gegenüber Sorafenib als Erstliniensubstanz verglichen worden ist. Darüber hinaus ergab sich bei der abschließenden Analyse kein Überlebensvorteil für Tivozanib, sondern im Gegenteil ein tendenziell längeres Überleben für Sorafenib. Die Mortalitätsraten für Tivozanib und Sorafenib betragen 45,4 % bzw. 39,3 % und die Gesamtüberlebensdauer 28,8 Monate bzw. 29,3 Monate [5].

jfs ◀



**Abb. 3:** AXIS-Studie: Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) zwischen Axitinib und Sorafenib als Zweitlinientherapie von Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem Nierenzellkarzinom, deren Krankheit unter/nach einer Therapie mit Sunitinib progredient geworden ist [Motzer RJ, et al. Ann Oncol. 2012;23(Suppl 9):abstract 793PD].



**Abb. 4:** AXIS-Studie: Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) zwischen Axitinib und Sorafenib als Zweitlinientherapie von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom intermediären Risikos (MSKCC), deren Krankheit unter/nach einer Vorbehandlung progredient geworden ist [Motzer RJ, et al. Ann Oncol. 2012;23(Suppl 9):abstract 793PD].

[1] Alfonso FJ, Anido U, Fernández-Calvo O, et al. 2013. Comprehensive overview of the efficacy and safety of sorafenib in advanced or metastatic renal cell carcinoma after a first tyrosine kinase inhibitor. Clin Transl Oncol [Epub ahead of print].

[2] Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. 2012. Temsirolimus vs sorafenib as second-line therapy in metastatic renal cell carcinoma: results from the INTORSECT trial. Ann Oncol 23:abstract LBA22.

[3] Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. 2011. Comparative Effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. Lancet 378:1931-1939.

[4] Park SJ, Lee J-L, Park I, et al. 2012. Comparative efficacy of sunitinib versus Sorafenib as first-line treatment for patients with metastatic renal cell carcinoma. Chemotherapy 58:468-474.

[5] Motzer RJ, Eisen T, Hutson TE, et al. 2013. Overall survival in patients from a phase III study tivozanib hydrochloride versus sorafenib in patients with renal cell carcinoma. J Clin Oncol 31(suppl 6): abstract 350.

## Das KARL STORZ Steintherapie-Konzept Die Summe aller Innovationen

Das Produktportfolio von KARL STORZ deckt das gesamte Feld der Steintherapie und onkologische Behandlungen ab: Starre, flexible und Video-Uretero-Renoskopie, Perkutane Nephroskopie sowie Geräte zur Steinertrümmerung und zur Behandlung von Stenosen, Strikturen und Tumoren. Der Angebotsumfang und die perfekte Kompatibilität der Instrumente und Geräte untereinander machen KARL STORZ damit zu einem Anbieter von ganzheitlichen Lösungskonzepten. Sie erhalten zur individuellen Problemlösung ein wirtschaftliches und kosteneffizientes Gesamtkonzept.

Mit den starren Uretero-Renoskopen präsentiert KARL STORZ eine innovative und zukunftsweisende Weiterentwicklung. Durch ein atraumatisches Schaftende erlauben die neuen Uretero-

ro-Renoskope von KARL STORZ dem Urologen eine einfache und schonende Behandlungsmöglichkeit bei einzigartigen Gleiteigenschaften. Das ökonomische flexible Uretero-Renoskop Flex-X2 oder die Premiümlösung, das Video-Uretero-Renoskop Flex-Xc, in Kombination mit dem leistungsstarken CALCULASE II 20 Watt Holmium-Laser von KARL STORZ revolutionieren dabei die Diagnose und Behandlungsmöglichkeiten im oberen Harntrakt.

Zur Behandlung von großen Steinen in der Niere ist die konventionelle perkutane Nephrolitholapaxie eine effektive Methode. Im Gegenzug fördern die geringe Morbidität und der minimal-invasive Eingriff die voranschreitende Etablierung der Mini-PCNL.

Die perkutanen Nephroskope von KARL STORZ erlauben, neben der

*„Das Ganze ist mehr als die Summe seiner Teile“*

*(Aristoteles)*

Hauptindikation, der Entfernung von Steinen und Steinfragmenten in der Niere, auch die Behandlung von Steinen in der Blase.

Ergänzend dazu gewährleistet die Kombination aus dem KARL STORZ Ultraschall-System CALCUSON und dem Saugsystem Endomat® LC eine effektive Steinbehandlung im unteren Harntrakt.

Alle Komponenten stammen aus einer Hand; so können sowohl die bewährte KARL STORZ Qualität als auch der unübertroffene Service gewährleistet werden. ◀

Quelle: KARL STORZ GmbH & Co. KG

## Inkontinenz im Alter – Erkrankung mit Folgen

Dranginkontinenz ist die häufigste Inkontinenzform bei älteren Patienten. Die Harnblase macht degenerative Alterungsprozesse durch, in deren Folge Funktionsstörungen mit Harnretention und Harninkontinenz auftreten können. Die Blasenkapazität nimmt ab, während ungewollte Detrusorkontraktionen und gleichzeitig eine Restharnbildung auftreten. Faktoren, die Entstehung einer Harninkontinenz begünstigen, müssen sowohl bei der Diagnostik als auch bei der Therapie berücksichtigt werden. Ältere Menschen werden oft aus Kostengründen oder Unwissen nicht ausreichend behandelt. Andererseits könnte durch richtig eingesetzte Therapiemaßnahmen nicht nur die Lebensqualität der Patienten erhöht, sondern auch Folgekosten durch Krankenhaus- und Heimeinweisungen vermieden werden.

### Anticholinergika bei Detrusor-überaktivität

Die Wirksamkeit von Anticholinergika zur Behandlung der Urge-Inkontinenz ist eindeutig belegt. Jedoch sind die Therapieerfolge aufgrund der Nebenwirkungen – insbesondere Mundtrockenheit – nicht immer zufriedenstellend. Eine selektive Hemmung der Detrusoraktivität mit Antagonisten, die M3-Rezeptoren präferieren, ist ohne die gleichzeitige Reduktion der Speichelproduktion nicht möglich, da M3-Rezeptoren sowohl in der Harnblase als auch in den Speicheldrüsen vorkommen.

Der Neurotransmitter Acetylcholin spielt eine wichtige Rolle sowohl bei der Behandlung der OAB als auch in der Therapie von Demenz (wichtig für Aufmerksamkeitsprozesse). Bei der

OAB-Therapie wird das Acetylcholin gehemmt, während bei der Demenzbehandlung der Neurotransmitter in seiner Wirkung erhöht wird. Um Komplikationen und unerwünschte Arzneimittelreaktionen zu vermeiden, sollten die gesetzten Therapieziele im Praxisalltag beachtet werden. Denn eine bei älteren Patienten veränderte Pharmakokinetik, Interaktionen mit anderen Medikamenten und mögliche Nebenwirkungen können zu ernsthaften Krankheitsbildern führen, wobei besonders häufig ZNS-Nebenwirkungen wie Gedächtnisstörungen auftreten können. Deshalb ist in der OAB-Therapie die Verwendung von Substanzen (z.B. Spasmex®), die die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren können oder die gedächtnisrelevanten Rezeptoren nicht blockieren, zu befürworten.

Red. ◀

## Ejaculatio praecox: Ein „Männerproblem“, das auch die Partnerin betreffen kann

**E**jaculatio praecox (EP) ist die häufigste sexuelle Funktionsstörung bei Männern unter 60 Jahren [1]. Die Betroffenen beklagen häufig einen hohen Leidensdruck. Dennoch ist diese sexuelle Funktionsstörung nicht nur ein „Männerproblem“. Auch für die Partnerin kann die frühzeitige Ejakulation des Mannes ein erhebliches Problem darstellen. Der Vergleich von Partnerschaften mit bzw. ohne vorliegende EP des Mannes zeigt: Frauen, deren Partner unter vorzeitigem Samenerguss leiden, berichten häufiger über sexuelle Schwierigkeiten und Unzufriedenheit mit der partnerschaftlichen Beziehung [2, 3]. Die auf dem Symposium „Premature Ejaculation and Men's/Couple's Sexual Health“ anlässlich des ISSM- und ESSM-Kongresses vorgestellten Daten unterstreichen den Stellenwert einer wirksamen EP-Therapie für die sexuelle Lebensqualität beider Partner.

### Ejaculatio praecox – sexuelle Frustration beider Partner

Studien zeigen, dass Partnerinnen von Männern mit EP ihre sexuelle Lebensqualität im Mittel als signifikant schlechter beschreiben als Partnerinnen von Männern ohne EP: Sie empfinden einen höheren persönlichen Leidensdruck, berichten von einer geringeren Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr und erschwelter Intimität [2].

„Veränderungen in der partnerschaftlichen Zufriedenheit scheinen durch eine erhöhte sexuelle Frustration der Frau verursacht zu sein“, so die Einschätzung von Dr. Andrea Burri (Zürich). EP-bedingte fehlende Intimität stellt für etwa 25 % der Frauen ein wesentliches Problem dar, so die Referentin.

Vorzeitiger Samenerguss kann auch die Partnerin daran hindern, ihren sexuellen Höhepunkt zu erreichen, betonte Prof. Dr. Hartmut Porst (Hamburg). Etwa 52 % der Frauen, deren Partner unter EP leidet, haben Probleme, ihren Klimax zu erreichen [3]. Hingegen beklagen dieses Problem nur etwa 24 % der Frauen, wenn der Partner ein normales Ejakulationsverhalten aufweist [3].

### Ejaculatio praecox – häufig bereits bei erster sexueller Aktivität ausgeprägt

Der vorzeitige Samenerguss lässt sich nach aktuellem Wissensstand in die lebenslange (primäre) und die erworbene (sekundäre) Form unterteilen. Die lebenslange EP liegt seit Beginn der ersten sexuellen Aktivitäten vor. Etwa 60 % der betroffenen Männer leiden unter dieser Form der EP [4]. Als Ursache wird eine genetisch bedingte veränderte Sensibilität bestimmter zerebraler Serotonin-Rezeptoren (5-HT<sub>2C</sub>-, 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoren) und Transporterproteine vermutet. Serotonin ist ein zentraler Botenstoff in der Regulation der Ejakulation. Die veränderte Rezeptor- und Transportersensibilität wirkt sich demnach auf die Serotoninkonzentration und somit auf die Ejakulationszeit aus [5]. Klinische Studien zeigen, dass bei bestimmten Genvarianten von Serotoninrezeptoren eine deutlich verkürzte Ejakulationszeit zu beobachten ist [6].

Im Unterschied zur lebenslangen EP tritt der erworbene vorzeitige Samenerguss erst nach vielen Jahren auf. Für diese Form ist ein vorangegangenes normales Ejakulationsverhalten charakteristisch. Häufig tritt die erworbene EP in Verbindung mit Erektionsstörungen, einer Prostatitis oder Hypothyreose auf [7].

### Mit Dapoxetin Besserung der sexuellen Lebensqualität bei Betroffenen und deren Partnerinnen

Das gegenwärtig einzige zugelassene Medikament zur Behandlung des vorzeitigen Samenergusses ist der kurzwirksame Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Dapoxetin (Priligy®), dessen Wirksamkeit und Verträglichkeit in fünf klinischen Phase-III-Studien mit über 6 000 Patienten belegt wurde [8-11].

Unter Dapoxetin verbesserte sich die subjektive Wahrnehmung zentraler Faktoren der sexuellen Lebensqualität sowohl für den Mann als auch für dessen Partnerin [4]. Auch die Zufriedenheit mit dem Geschlechtsverkehr

verbesserte sich signifikant. Partnerschaftliche Schwierigkeiten und der ejakulationsbedingte Leidensdruck konnten unter einer Dapoxetin-Therapie im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert werden [4].

Auch der Zeitraum zwischen vaginaler Penetration und Ejakulation – die intravaginale Ejakulations-Latenzzeit (IELT) – verlängerte sich unter Dapoxetin in der Regel signifikant [8-11]. Dieser Effekt nahm mit fortschreitender Therapie meist noch zu [4]. Bei Männern mit EP beträgt die IELT im Mittel weniger als zwei Minuten, im Gegensatz zu medianen 5,4 Minuten bei nicht betroffenen Männern [12].

### Wirksame Behandlung bedarf aktiver Ansprache und gezieltem Follow-up

Eine Therapie des vorzeitigen Samenergusses ist nur dann erfolgversprechend, wenn die behandelnden Ärzte aktiv das Gespräch mit den Betroffenen suchen, betonte Porst. Wichtig sei es, mit den Betroffenen vorab die Erwartungen an die Therapie und in einem Folgetermin den Erfolg der Therapie zu besprechen. Bei Bedarf kann unter der Berücksichtigung der Fachinformation eine Therapieanpassung, z.B. eine Dosiserhöhung auf Dapoxetin 60 mg, erfolgen. *Red. ◀*

*Quelle: Symposium „Premature Ejaculation and Men's/Couple's Sexual Health“ anlässlich des gemeinsamen Kongresses der Internationalen Gesellschaft für Sexualmedizin (ISSM) und der Europäischen Gesellschaft für Sexualmedizin (ESSM) am 22.06.2013 in Berlin. Veranstalter: Berlin-Chemie/Menarini.*

#### Referenzen:

- [1] Porst H, et al. 2007. Eur Urol 51:816-823
- [2] Giuliano F, et al. 2008. Eur Urol 53:1048-1057
- [3] Hobbs K, et al. 2008. Int J Impot Res 20:512-517
- [4] McMahon CG, et al. 2011. J Sex Med 8:524-539
- [5] Waldinger MD. 2002. J Urol 168:2359-2367
- [6] Janssen PK, et al. 2009. J Sex Med 6: 276-284
- [7] Althof SE, et al. 2010. J Sex Med 7:2947-2969
- [8] Pryor J, et al. 2006. Lancet 368:929-937
- [9] Buvat J, et al. 2009. Eur Urol 55:957-967
- [10] Kaufman J, et al. 2009. BJU Int 103: 651-658
- [11] McMahon CG, et al. 2010. J Sex Med 7:256-268
- [12] Waldinger MD, et al. 2005. J Sex Med 2:492-497.

## ASCO 2013: Sunitinib als Erstlinien-Standard beim metastasierten Nierenzellkarzinom bestätigt

Auf dem diesjährigen ASCO wurde der Multikinase-Inhibitor Sunitinib (Sutent®) als Standard in der Erstlinientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC) bestätigt. Dies zeigen die neuen Ergebnisse der Phase-II-Studie RECORD-3. „In der mRCC-Erstlinie wird der Grundstein für das Gesamtüberleben der Patienten gelegt. Deshalb ist die Wahl der effektivsten Substanz hier entscheidend“, erklärte Prof. Dr. Jochen Casper (Oldenburg) auf einer Presseveranstaltung von Pfizer Oncology in Berlin. Mit einer objektiven Ansprechrate (ORR) von 47 % und einem Gesamtüberleben (OS) von mehr als zwei Jahren ist Sunitinib ein Referenzstandard in der mRCC-Erstlinientherapie. Das spiegelt sich auch in den aktuellen Leitlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO) wider, in denen Sunitinib als einziges Präparat bei Patienten mit geringem bis mittlerem Progressionsrisiko mit dem höchsten Evidenzgrad (IA) für die mRCC-Erstlinientherapie empfohlen wird. Zur effektiven Fortsetzung der mRCC-Therapie steht seit September 2012 mit Axitinib (Inlyta®) eine neue Option zur Verfügung. Vor dem Wechsel in die Zweitlinie sollte das Potenzial der Erstlinientherapie jedoch voll ausgeschöpft werden, betonte Prof. Dr. Gerald Mickisch (Bremen): „Wenn ein Medikament in der mRCC-Erstlinie Effektivität zeigt, ist es wichtig, die Patienten solange wie möglich unter dieser Therapie zu halten. So sind

noch nach mehreren Monaten partielle oder komplette Remissionen möglich.“

### Die richtige Erstlinientherapie ist entscheidend für das Überleben

Mit RECORD-3 sollte die Nicht-Unterlegenheit von Everolimus als Erstlinientherapie im Vergleich mit Sunitinib nachgewiesen werden. Beim progressionsfreien Überleben (PFS), dem primären Studienendpunkt, wurde die Nicht-Unterlegenheit von Everolimus jedoch verfehlt (medianes PFS: 10,7 vs. 7,9 Monate) (Abb.). Das mediane OS einer Interimsanalyse betrug in der Sequenz Sunitinib gefolgt von Everolimus 32,0 Monate gegenüber 22,4 Monaten in der umgekehrten Therapieabfolge (HR=1,24). „Die Wahl der Erstlinientherapie hat Auswirkungen auf das OS der Patienten. Die Substanzklassen sind in ihrer Reihenfolge nicht beliebig austauschbar“, so Prof. Casper. „Die effektivste Substanz sollte am Anfang einer Therapie stehen. Denn was zu Beginn verpasst wird, kann in späteren Therapielinien zumeist nicht mehr aufgeholt werden.“

Bei Patienten mit hohem Progressionsrisiko ist der mTOR-Inhibitor Temsirolimus (Torisel®) Therapiestandard in der mRCC-Erstlinientherapie (ESMO-Evidenzgrad IIA). In Studien konnte Temsirolimus eine signifikante Verlängerung des medianen OS in der Erstlinie bei Hochrisikopatienten zeigen (10,9 Monate vs. 7,3 Monate unter IFN- $\alpha$ ; HR=0,73; p=0,008).

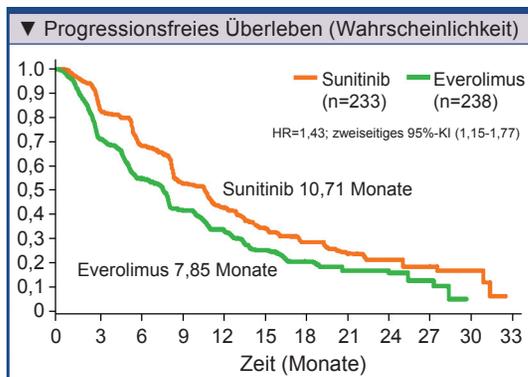
### ASCO 2013: Stellenwert von Axitinib in der Zweitlinientherapie untermauert

Auf dem ASCO wurde erneut der Stellenwert von Axitinib in der Zweitlinientherapie, gefolgt von Everolimus in der Drittlinientherapie, auf Basis der bisher bekannten Phase-III-Daten bestätigt. Kommt es unter Sunitinib oder einem Zytokin zum Progress, ist mit Axitinib eine wirksame Fortsetzung der mRCC-Therapie möglich. In der AXIS-Studie wurden mit Axitinib und Sorafenib erstmalig zwei Tyrosinkinase-Inhibitoren in der Zweitlinientherapie des mRCC verglichen: Patienten, die in der Erstlinie mit Sunitinib (53,8 %), einem Zy-

tokin (34,7 %), einer Bevacizumab-basierten Therapie (8,2 %) oder Temsirolimus (3,3 %) behandelt worden waren, erreichten unter Axitinib eine signifikante Verbesserung des medianen PFS sowohl nach einer Vorbehandlung mit Sunitinib (4,8 vs. 3,4 Monate) als auch nach einer vorherigen Zytokintherapie (12,0 vs. 6,6 Monate; p<0,0001). Der sekundäre Studienendpunkt ORR betrug bei Sunitinib-vorbehandelten Patienten unter Axitinib 11,3 % vs. 7,7 % unter Sorafenib (nicht signifikant). Bei zuvor mit Zytokinen vorbehandelten Patienten verbesserte sich die ORR signifikant auf 32,5 % (vs. 13,6 %; p=0,0002). Die Nebenwirkungen unter Axitinib waren gut kalkulierbar und handhabbar.

### Sunitinib und Axitinib in der Praxis: Patienten wirksam und möglichst lange therapieren

Den Einsatz von Sunitinib und Axitinib in der Praxis skizzierte Prof. Mickisch am Fall eines Patienten, bei dem ein RCC (mittleres Progressionsrisiko nach MSKCC/Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) mit multiplen Metastasen vorlag, u.a. in der Orbita und der Lunge. Nach erfolgter Tumornephrektomie erhielt der Patient initial 50 mg Sunitinib einmal täglich oral für vier aufeinander folgende Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Therapiepause (4/2-Schema). „Der Patient blieb 21 Monate nach Beginn der Sunitinib-Therapie progressionsfrei, während gleichzeitig eine Verringerung bzw. ein nekrotischer Zerfall der zahlreichen Metastasen erreicht werden konnte“, erklärte Mickisch. Gleichzeitig erfolgte ein optimales Dosis- und Nebenwirkungsmanagement (Prävention und Auswahl geeigneter Therapien für begleitende Nebenwirkungen). Nach Progress wurde der Patient auf zweimal täglich 5 mg Axitinib umgestellt – eine Therapie, die er seit sieben Monaten erhält, bei bislang stabiler Erkrankung und guter Verträglichkeit. „Jede Situation erfordert natürlich spezifische und individuelle Maßnahmen“, so Mickisch. „Dennoch sollte versucht werden, die effektivste Substanz zuerst und möglichst lang einzusetzen. So können für die Patienten in dieser Indikation gute Ergebnisse erzielt werden.“ Red. ◀



In der Therapiesequenz beim mRCC bleibt Sunitinib in der Erstlinie gefolgt von Everolimus bei Tumorprogress eine Standardbehandlung. In der Phase-II-Studie RECORD-3 war das PFS (primärer Endpunkt der Studie) in der Erstlinie unter Sunitinib im Vergleich zu Everolimus signifikant länger (10,7 vs. 7,9 Monate; HR=1,43; zweiseitiges 95%-KI: 1,15-1,77) (nach Motzer RJ, et al. ASCO 2013. Abstract 4504).

Quelle: Fachpressegespräch „ASCO 2013 – eine Kongressnachlese. Für mehr Patientennutzen in der Praxis: Wirksamkeit im Fokus der modernen mRCC-Therapie“ am 28.06.2013 in Berlin. Veranstalter: Pfizer Oncology.

ANZEIGE

## Testosteronmangel: Servicepaket jetzt kostenlos verfügbar

Zum Thema Testosteronmangel/Testosteronersatztherapie hat die Firma Eifelfango ein Servicepaket vorbereitet, das jetzt kostenfrei angefordert werden kann. Zu dem Paket gehören ein Fragebogen (als Block), mit dem Testosteron-Mangelbeschwerden bei Hypogonadismus erfasst und dokumentiert werden können, sowie eine Schnellübersicht über die wichtigsten Standard-Kontrolluntersuchungen bei einer Testosteron-Substitutionstherapie mit den damit verknüpften Abrechnungspositionen nach EBM und GOÄ. Ziel ist es, v.a. die niedergelassenen Urologen, Endokrinologen und Internisten zeitlich etwas zu entlasten.

### Testosteronsubstitution

Die häufigste Indikation zu einer Testosteronsubstitution ist der Hypogonadismus des Mannes. Deswegen Symptome zu erfassen ist die Funktion des von Eifelfango herausgegebenen AMS (Aging Males' Symptom scale)-Fragebogens. AMS ist ein internationales Instrument zur Erfassung von Testosteron-Mangelbeschwerden. In 17 Fragen werden verschiedene Symptome wie Schlafstörungen, depressive Verstimmung und Abnahme von Potenz und Libido erfasst und mit einer Punkteskala bewertet. Eine erhöhte Punktzahl von über 37 Punkten sollte Anlass zu einem Testosteron-Check geben. Weisen auch die körperliche Untersuchung und niedrige Testosteronwerte auf einen Hypogonadismus hin und bestehen keine Kontraindikationen, so kann mit regelmäßigen Injektionen von Testosteron-Depot 250 mg Eifelfango® behandelt werden.

### Richtig testen, richtig abrechnen

Die kurze Abrechnungübersicht zur Testosteronersatztherapie bei Hypogonadismus informiert in kompakter Form über die in diesem Zusammenhang abrechenbaren Positionen nach EBM und GOÄ. Die einzelnen Nummern werden mit Punktzahl und Eurobetrag aufgeführt, bei den GOÄ-Positionen sowohl mit 2,3- wie auch 3,5-fachem Faktor. Ausführlich werden auch die Laboruntersuchungen benannt, die im Rahmen einer Testosteronsubstitution angezeigt sein können.

Das Servicepaket kann kostenfrei bei der Firma Eifelfango angefordert werden. Fax: 02641/34056, Internet-Bestellformular: [www.eifelfango.de/testosteron.html](http://www.eifelfango.de/testosteron.html), Email: [email@eifelfango.de](mailto:email@eifelfango.de). ◀

Quelle: EIFELFANGO, Bad Neuenahr

**DGSMTW** : Deutsche Gesellschaft für Sexualmedizin, Sexualtherapie und Sexualwissenschaft

## Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Sexualmedizin, Sexualtherapie und Sexualwissenschaft (DGSMTW)

vom 8. bis 10. November 2013 in Dortmund

### Tagungsort:

TOP Tagungszentrum Dortmund  
Emil-Figge-Straße 43  
44227 Dortmund

### Themen (Auswahl):

- Behandlung männlicher sexueller Dysfunktionen
- Erektile Dysfunktion und psychische Belastung von Patienten nach radikaler Prostatektomie
- Sexualtherapie bei männlichen Orgasmushemmungen
- Sexualtherapie bei Ejaculatio praecox
- Psoriasis und sexuelle Funktionsstörungen
- Akne und sexuelle Funktionsstörungen
- Behandlung sexueller Verhaltensabweichungen

### Workshops (Auswahl)

- Sexualität im Alter
- Genitale Schmerzsyndrome und sexuelle Störungen
- Sexuelle Dysfunktionen als Traumafolgen
- Sexualstörungen bei Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch

### Programmkommission:

Prof. Dr. Hartmut A.G. Bosinski  
Dipl.-Psych. Norbert Christoff  
Prof. Dr. Uwe Hartmann  
Prof. Dr. Tillmann Krüger  
Dr. Christian Neuhoß  
Dr. Dirk Rösing  
Dr. Anne Schwenkhagen

### Auskunft und Anmeldung:

[www.jahrestagung-dgsmtw.de](http://www.jahrestagung-dgsmtw.de)

## „ED-Outing“ durch Sildenafil-Generika Patientenzahlen stark gestiegen

Seit Juni dieses Jahres gehen immer mehr Männer zum Urologen, um ihre Erektionsstörungen (ED) mit Sildenafil-Generika behandeln zu lassen. „Seit Viagra patentfrei ist wird meine ED-Sprechstunde wesentlich häufiger besucht als früher“, so der Wiesbadener Urologe und Männerarzt Dr. med. Udo Bermes, „es findet gerade so etwas wie ein ‚ED-Outing‘ in überschaubarem Rahmen statt“. „Besonders auffällig ist dabei, dass die Verschreibungsrößen nach oben gehen, da die Patienten aktiv 24 bis 48 Tabletten wünschen, so Dr. med. Axel-Jürg Potempa (München).

Die massive Preissenkung des PDE5-Hemmers Sildenafil um bis zu 80 % hat dazu geführt, dass sich der Gesamtmarkt der „Goldstandard-Therapie PDE5-Hemmer“ seit Ende Juni um 20 % ausgeweitet hat. Dabei konnte Sildenafil seinen Marktanteil von 24 % auf über 50 % steigern. „Die steigende Zahl an Patienten in den urologischen Praxen spiegelt diese Marktausweitung wider“, erklärt Dr. med. Wolfgang Bühmann, Pres-

sesprecher des Berufsverbandes der Deutschen Urologen e.V. (BDU). „Der Urologe ist der Spezialist für alle Fragen rund um den Penis, die Erektion und entsprechende Arzneimittel – die Urologen verschreiben einen Großteil der PDE5-Hemmer.“ Daher sei es erfreulich, dass mit Verfügbarkeit der günstigen Sildenafil-Generika nun auch mehr Patienten den Arzt aufsuchen. Mit der Online-Urologensuche der Deutschen Gesellschaft für Urologie und des Berufsverbandes der Deutschen Urologen findet jeder Mann nach Eingabe der Postleitzahl einen Urologen direkt in seiner Nähe.

Es gibt mittlerweile mehr als 20 Generikapräparate, alle sind vergleichbar gut wirksam wie das Original, kosten aber bis zu 80 % weniger.

Mehr Informationen in einer übersichtlichen und verständlichen Form bietet das neue Infoportal [www.sildenafil-generika.de](http://www.sildenafil-generika.de) ◀

Quelle: Uwe Knop, [www.sildenafil-generika.de](http://www.sildenafil-generika.de)

## Neuaufgabe: „Anfängeroperationen in der Urologie – Schritt für Schritt“



Das Buch „Anfängeroperationen in der Urologie – Schritt für Schritt“ der Autoren Walz/Necknig/Hohenfellner erscheint im September 2013 in einer überarbeiteten Neuauflage.

Das aktualisierte Werk dient als übersichtlicher Wegweiser für den angehenden urologischen Operateur. Es erklärt die wesentlichen Anfängeroperationen anhand zahlreicher detaillierter Operationsfotos, ergänzt durch OP-Zeichnungen für wichtige Operationschritte. Anmerkungen zur topographi-

schon Anatomie zeigen die Operation in ihrer Umgebung, Hinweise auf möglichen Nervenverletzungen und ein umfangreicher Anhang u.a. mit Grundbegriffen zu „Nadel und Faden“ schließen oft bemängelte Lücken.

Es ist konzipiert zum schnellen Nachschlagen einzelner Operationen, zeigt die „Tricks“ und „Fallstricke“ zur mentalen Vorbereitung auf die Operation und ist somit ein unerlässlicher Begleiter während der gesamten Ausbildung.

Das Buch kostet 100 Euro (zzgl. MwSt.). Für GESRU-Mitglieder 60 Euro (zzgl. MwSt.) und ist über Farco-Pharma GmbH zu beziehen. Weitere Informationen erhalten Sie unter: Farco-Pharma GmbH, Gereonsmühlengasse 1-11, 50670 Köln, Tel.: 0221 594061, Fax: 0221 593614 oder [info@farco-pharma.de](mailto:info@farco-pharma.de). Bestellformular unter: [www.farco-pharma.de](http://www.farco-pharma.de) ◀

## XTANDI™ (Enzalutamid) in Deutschland erhältlich

Für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie mit Docetaxel fortschreitet, bringt Astellas Pharma das neue Medikament unter dem Handelsnamen XTANDI™ in Deutschland auf den Markt. Bereits am 21. Juni 2013 hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) das Medikament zugelassen. Die Behörde war damit dem positiven Votum des wissenschaftlichen Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) vom 25. April 2013 gefolgt.

Enzalutamid ist ein neuer Androgenrezeptor-Signalweginhibitor, der einmal täglich oral eingenommen wird. Er hemmt, anders als andere bisher verfügbare Wirkstoffe, mehrere Schritte des Androgenrezeptor-Signalwegs, reduziert so das Wachstum der Karzinomzellen und induziert das Absterben maligner Zellen. ◀

Quelle: Astellas Pharma GmbH

### urologen.info

11. Jahrgang 2013  
[www.andrologen.info](http://www.andrologen.info)  
[www.urologen-infoportal.de](http://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  
 Anselstr. 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](mailto: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

Anzeige