

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Fokale Behandlung des PCA – eine neue Option in der Sequenztherapie

Nierenzellkarzinome

Venöse Tumorthrombus-Konsistenz als Prognosefaktor

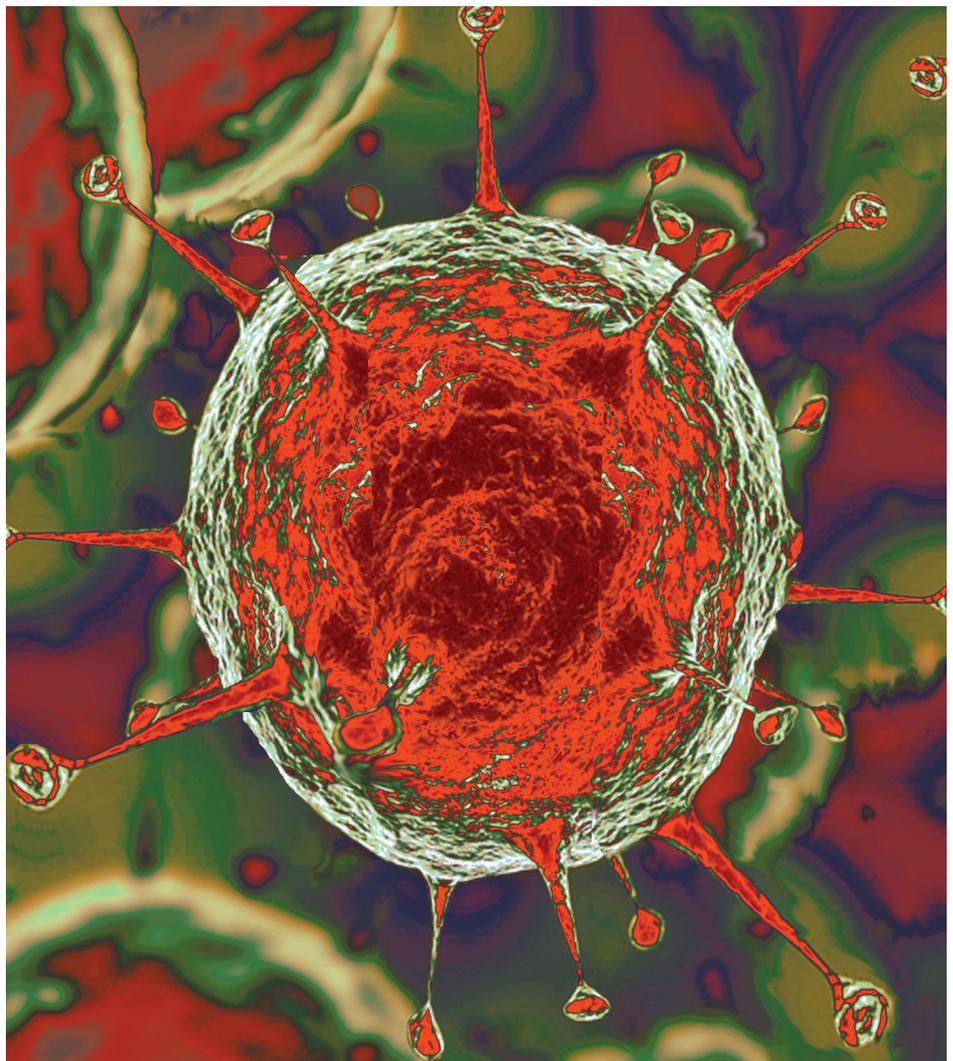
Andrologie

„Optimale“ Testosteronspiegel mit niedriger Mortalitätsrate assoziiert

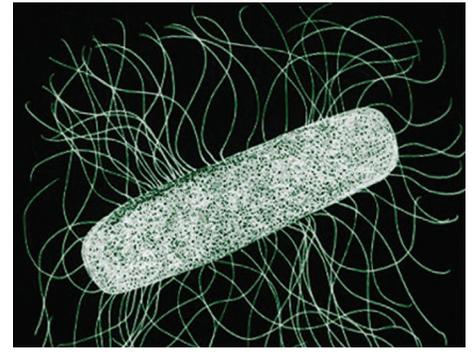
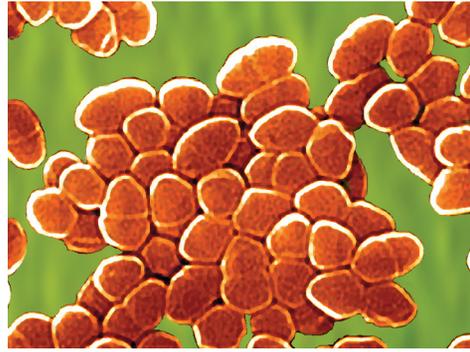
Urologie

Perioperatives Management bei NOAKs

Urologische Eingriffe ein Risiko für infektiöse Endokarditis?



Anzeige



URO-ONKOLOGIE

40-51 Fokale Behandlung des Prostatakarzinoms – neue Option in der Sequenztherapie

Prostatakarzinome

Überleben von älteren Patienten bei Behandlung mit radikaler Prostatektomie vs. Bestrahlung vs. Überwachung

Prostatakrebs-spezifischer Todes bei Krankheit mit niedrig- und hoch-intermediärem Risiko

Hochrisiko-Prostatakrebs und dosisesskalierter oder kombinierter Strahlentherapie

Lokalisierte Nierenzellkarzinom

Ki67 als Prädiktor des Krankheitsergebnisses

Prognostische Bedeutung der venösen Tumorthrombus-Konsistenz

Metastasiertes Nierenzellkarzinom
Temsirrolimus versus Sorafenib als Zweitlinientherapie nach Sunitinib

Berichte vom Deutschen Krebskongress

46+67 Prostatakarzinom und Aktive Überwachung

Sport bei Krebs

PROBASE: Start der großen deutschen Studie zum Prostatakrebs-Screening

UROLOGIE

52-59 Perioperatives Management bei NOAKs – Herausforderung für die operative Medizin

Sind urologische Eingriffe Risikofaktoren für die Entwicklung einer infektiösen Endokarditis?

Prostatitis: Positive Kultur auf Extended-Spectrum β -Lactamase nach Prostatabiopsie

Antibiotika vor einer ambulanten Zystoskopie?

Infektiöse Komplikationen nach wiederholten Biopsien bei Prostatakrebs-Patienten unter Active Surveillance

Sensitivität auf Nahrungsmittel bei chronischer Prostatitis/chronischem Beckenschmerzsyndrom

ANDROLOGIE

60-63 Samenqualität bei Koinfektion mit HPV und *Chlamydia trachomatis*

Inhibin B prädiktiv für langfristige Azoospermie nach Hodenkrebstherapie

Erektile Dysfunktion
Kombinierte Behandlung von Testosteron und Vardenafil

„Optimale“ Testosteronspiegel mit niedriger Mortalitätsrate assoziiert

Höhere Testosteronspiegel bei Männern mit Kindern im Haus

Mit Recht an Ihrer Seite

64-65 Eine gute Homepage ist im Marketing unverzichtbar, aber auch eine gefährliche Rechtsfalle!

Pharmaforum

66-71 Osteonkologische Aspekte des Prostatakarzinoms

SWITCH-1: Die Sequenzen Sorafenib–Sunitinib versus Sunitinib–Sorafenib

Chemotherapie mit Cabazitaxel gehört rechtzeitig in den Therapieplan

Hypogonadismus: Neues Testosteron-Präparat für die Achselhöhle

Astellas beantragt Zulassungserweiterung für Enzalutamid zur Behandlung des chemotherapienaiven metastasierten PCa

ED-Management
Mit Aufklärungsgespräch bessere Adhärenz und Patientenzufriedenheit

Impressum

71

Fokale Behandlung des Prostatakarzinoms – neue Option in der Sequenztherapie des Prostatakarzinoms



Dr. med. Jörn H. Witt
Chefarzt der Urologie,
St. Antonius-Hospital,
Gronau.

Bis vor wenigen Jahren bestand die Therapie des Prostatakarzinoms aus zwei wesentlichen Prinzipien: Erstens der lokalen Therapie der gesamten Prostata durch die radikale Prostatektomie oder alternativ strahlentherapeutischen Verfahren und zweitens durch eine systemische Therapie im Sinne einer Androgendeprivation. Dieses Spektrum hat sich in den letzten Jahren durch die Active Surveillance als Maßnahme vor einer lokalen Therapie unter kurativer Zielsetzung und durch die erweiterten systemischen Therapieformen (Chemotherapie, sekundäre Hormonmanipulation, Bisphosphonat-Therapie und nuklearmedizinischen Optionen) erweitert.

Durch die Implementierung einer neuen Form der hochintensiven fokus-

sierten Ultraschallbehandlung ergibt sich jetzt die Möglichkeit der fokalen Therapie des Prostatakarzinoms.

Ist eine fokale Therapie sinnvoll?

Bei vielen Organtumoren wird seit längerer Zeit keine Kompletterentfernung des Organs mehr durchgeführt, sondern nur das tumorbefallene Gewebe entfernt. Beim Mammakarzinom wurde schon vor langem die Mastektomie verlassen, neben der lokalen Tumorentfernung wird zusätzlich typischerweise eine sentinel Lymphknotenentfernung durchgeführt und die Behandlung durch systemische Therapien ergänzt. Im urologischen Bereich hat sich dieses in den letzten 15 Jahren besonders im Bereich der Nierentumorchirurgie etabliert.

In unserer Klinik werden zwischenzeitlich ca. 80 % der Nierentumoren roboterassistiert organerhaltend operiert. Dieses wird ermöglicht zum einen durch die präoperative Möglichkeit der exakten Bildgebung mit entsprechender CT-Diagnostik sowie der ebenfalls bildgebend möglichen präoperativen Identifikation der tumorversorgenden Gefäße. Durch die exzellenten Möglichkeiten der roboterassistierten Chirurgie lassen sich zudem auch minimal-invasiv die kurzen Ischämiezeiten der offenen Chirurgie duplizieren. Zusätzliche Optionen ergeben sich für zentrale Tumore, die mit selektiver Versorgung der tumorversorgenden Gefäße teilweise ohne Ischämie exzidiert werden können.

Für das Prostatakarzinom galt bislang ein komplett anderes Paradigma. Bildgebend ließen sich Prostatakarzinome bis vor kurzem kaum darstellen, ebenfalls war die systematische Prostatabiopsie mit zahlreichen Unsicherheiten über die genaue Tumorlokalisation und -ausdehnung behaftet. Hinzu kommt die häufige Multilokalität des Prostatakarzinoms. Durch aktuelle bildgebende Verfahren (multiparametrisches MRT der Prostata) und die Möglichkeiten einer dreidimensionalen Biopsietechnik der Prostata lassen sich jetzt Tumorlokalisation und -ausdehnung exakter verifizieren.

Wenn sich tumorbefallene Areale in der Prostata reproduzierbar darstellen lassen, sind die Voraussetzungen

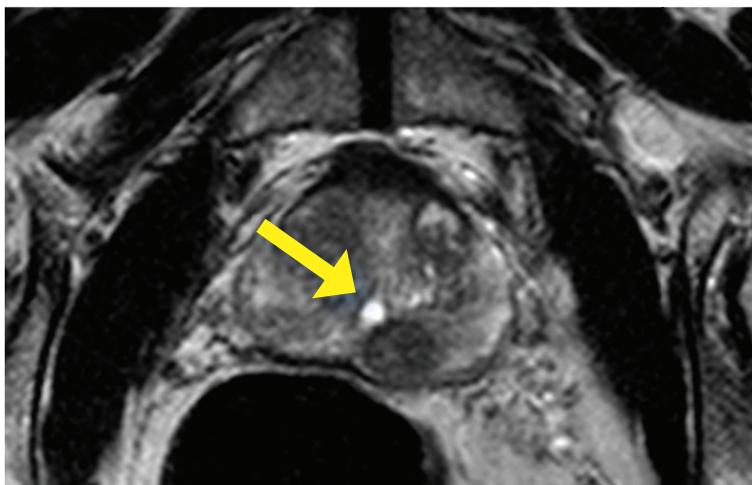


Abb. 1: Tumor peripher Zone dorsal li (Pfeil).

zur Planung einer alleinigen Behandlung der erkrankten Bereiche gegeben. Wenn die entsprechenden Werkzeuge zur Durchführung einer derartigen „partiellen Prostatektomie“ oder einer fokalen Therapie vorhanden sind, ist die Evaluation solcher Konzepte nur konsequent.

Bildgebung der Prostata

Das multiparametrische MRT der Prostata mittels 3-Tesla-Technologie oder 1,5-Tesla mit Endorektalspule erlaubt zunehmend eine Identifizierung von tumorsuspekten Arealen (**Abb. 1**), insbesondere für Herde mit höheren Aggressivitätsgraden. Mit der Anwendung des PI-RADS Score Systems lassen sich entsprechende Befunde auch untersucherunabhängig beschreiben und klassifizieren. Neben der Anwendung bei vorangegangenen negativen Prostatabiopsien findet das multiparametrische MRT auch zunehmend Einsatz in der Primärdiagnostik oder zur Operationsstrategieplanung vor einer radikalen Prostatektomie.

Bei einem bildgebenden fokalen Tumornachweis mit entsprechender Bestätigung in der Biopsie stellt sich schnell die Frage nach einem entsprechenden fokalen Therapiekonzept. Seit über einem Jahr führen wir in unserer Klinik die perineale Fusionsbiopsie der Prostata durch. Hierbei werden in die zuvor in dem multiparametrischen MRT der Prostata gewonnenen Informationen (alternativ können auch andere bildgebende Verfahren wie Histoscanning oder Elastographie für die Fusion verwendet werden) mit dem TRUS-Bild der Prostata fusioniert. Mit einem entsprechenden perinealen Template (entsprechend der Brachytherapie) können dann gezielt aus den verschiedenen anatomischen Bereichen der Prostata Proben entnommen werden. Mit einem solchen „3D-Mapping“ (auch „Template-Biopsie“ genannt) (**Abb. 2**) lassen sich die Tumorlokalisationen exakt dokumentieren und bilden die Grundlage für eine fokale

Therapie. Ein 3D-Mapping der Prostata ist auch ohne einen bildgebenden Tumornachweis möglich.

Fokale Prostatektomie-therapie mittels HIFU Focal One

Bislang war eine fokale Therapie des Prostatektomiekaums möglich. Unsere Klinik besitzt seit mehr als zehn Jahren Erfahrung mit der hochintensiven fokalen Ultraschalltherapie (HIFU) des Prostatektomiekaums. Die bisherigen technischen Möglichkeiten erlaubten jedoch nur eine komplette Behandlung der Prostata alternativ zu den anderen leitlinienkonformen lokalen Therapieformen wie radikale Prostatektomie oder

Strahlentherapie. Zusätzlich war eine transurethrale Resektion im Vorfeld erforderlich. Nur in ausgewählten Fällen konnte die Teilaussparung eines Lappens zur verbesserten Neuroprotektion erfolgen.

Neben fotodynamischen Therapieformen und der Radiofrequenzablation, die sich alle im Wesentlichen noch im experimentellen Stadium befinden, besteht seit Kurzem die Möglichkeit einer gezielten fokalen HIFU-Therapie durch eine entsprechende technologische Weiterentwicklung. Das Focal One System ermöglicht die gezielte HIFU-Therapie von einzelnen Bereichen der Prostata. Die im MRT detektierten Tumorherde können ebenso wie die im 3D-Mapping nachgewiesenen Lokalisationen am Beginn der Behandlung

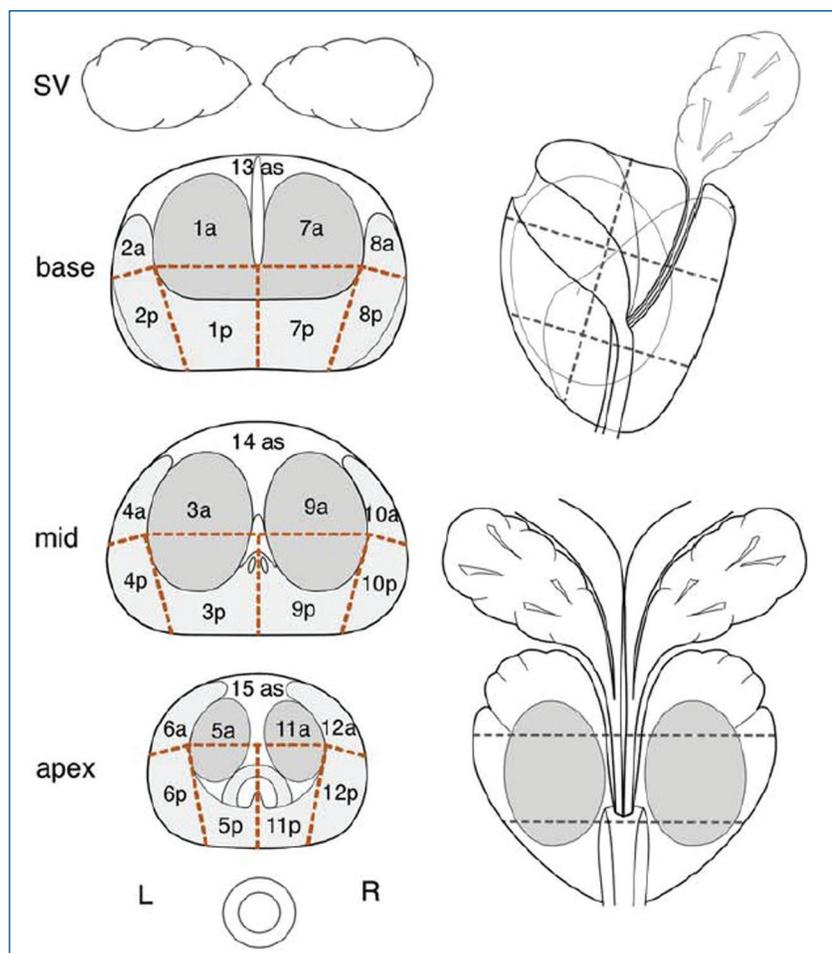


Abb. 2: 3D-Mapping-Schema (aus: L. Dickinson et al, Magnetic Resonance Imaging for the Detection, Localisation, and Characterisation of Prostate Cancer: Recommendations from a European Consensus Meeting, Eur Urol 2011; (59):477–494).

mit den intraoperativen TRUS-Bildern fusioniert werden. Sowohl die Indexläsion (Tumor mit dem größten Volumen) als auch mögliche zusätzliche aggressive Tumorbefunde können auf diese Weise behandelt werden (Abb. 3).

Selbstverständlich handelt es sich hierbei noch um einen neuen Therapieansatz der einer entsprechenden kritischen Überprüfung bedarf.

Besonders für Patienten, die sich bei einer niedrig Risikosituation nicht mit einer aktiven Überwachung abfinden möchten, stellt die fokale Therapie eine Möglichkeit dar. Alternativ kann die fokale Therapie jedoch auch bei umschriebenen Tumoren mit mittlerem (vielleicht sogar bei hohem) Aggressivitätsgrad diskutiert werden.

Als eines von wenigen Zentren in Deutschland können auch wir im Prostatazentrum Nordwest ab sofort bei entsprechender Patientenaufklärung und unter Studienbedingungen eine

fokale Therapie des Prostatakarzinoms anbieten.

Fokale HIFU als Teil eines Stufenkonzeptes in der lokalen Prostatakarzinomtherapie?

Durch die aktuellen Möglichkeiten der Bildgebung und die Erweiterung der Biopsietechnik werden fokale Therapieformen in der Zukunft an Bedeutung gewinnen. Auch unter dem Wissen der Karzinomdiagnostik im frühen Lebensalter und der langjährigen urologischen Betreuung bei weiterhin zunehmender Lebenserwartung der Prostatakarzinom-Patienten ist anzunehmen, dass die fokale Therapie des Prostatakarzinoms einen Stellenwert in der Behandlung einnehmen wird. In einem Stufenkonzept bietet sich die Einordnung zwischen aktiver Überwachung und radikaler Prostatektomie an. Die sorgfältige Datenevaluation eines solchen Vorgehens ist selbstverständlich obligat.

Die fokale HIFU-Therapie ist wiederholbar, auch hieraus können zusätzliche Optionen resultieren.

Zusätzlich ist es wahrscheinlich, dass die fokale Therapie des Prostatakarzinoms eine zu einem späteren Zeitpunkt erforderliche radikale Prostatektomie weniger beeinflusst als strahlentherapeutische Verfahren. Möglicherweise lassen sich dann im Rahmen einer roboterassistierten radikalen Prostatektomie nach fokaler HIFU noch ähnlich gute funktionelle Ergebnisse erzielen wie bei einer primären operativen Versorgung. Die radikale Prostatektomie nach HIFU muss dann vielleicht nicht mehr als Salvage-Therapie betrachtet werden, sondern als nächster logischer Therapieschritt.

Die Zukunft wird zeigen welchen Stellenwert fokale Therapien in der Prostatakarzinomtherapie erhalten. Neben der fokalen HIFU sind u.a. die Radiofrequenzablation, photosensibilisierende Verfahren, Kryotherapie, fokale Brachytherapie und die (roboterassistierte) partielle Prostatektomie zu evaluieren. Wesentliche Fragen sind: Wie lassen sich Karzinombereiche am genauesten behandeln, wie kann der Therapieerfolg sicher überprüft werden (PSA erscheint wenig hilfreich), wie sind die Auswirkungen auf die Umgebung und damit die funktionellen Aspekte und welche Therapieform beeinflusst am wenigsten weitere Behandlungen?

Zusammenfassung

Insgesamt erscheint es wahrscheinlich, dass die fokale Therapie das Spektrum der Prostatakarzinomtherapie erweitert und unser therapeutisches Konzept verändert. Erfreulicherweise ist dabei die fokale HIFU-Therapie (im Gegensatz zu anderen Entwicklungen) ein Instrument in Händen von uns Urologen. ◀

Verfasser: Dr. med. Jörn H. Witt
Chefarzt der Klinik für Urologie, Kinderurologie und Urologische Onkologie, Prostatazentrum Nordwest, St. Antonius-Hospital, Akademisches Lehrkrankenhaus der WWU Münster, Möllenweg 22, 48599 Gronau.



Abb. 3: Prätherapeutische Planung (li), Behandlung (re).

Lokalisiertes Prostatakarzinom

Überlebensvergleich von älteren Patienten bei Behandlung mit radikaler Prostatektomie vs. Bestrahlung vs. Überwachung

Aus mehreren prospektiven, randomisierten Studien zu Überlebensraten von Prostatakrebs-Patienten ergab sich kein Vorteil bei Behandlung mit radikaler Prostatektomie gegenüber Active Surveillance/Watchful Waiting. Diesbezügliche Vergleiche zwischen radikaler Prostatektomie und Strahlentherapie ergaben anhand retrospektiver Daten Vorteile für die Operation. Aktuell wurde ein Effektivitätsvergleich von radikaler Prostatektomie versus Strahlentherapie versus Überwachung hinsichtlich Gesamtüberleben (OS) und krebsspezifischer Mortalität von Männern mit lokalisiertem Prostatakarzinom anhand des im Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)-Programm identifizierten Datenmaterials gesondert nach geschätzter Lebenserwartung bei der Diagnosestellung von ≥ 10 bzw. < 10 Jahren vorgenommen.

Insgesamt wurden 67 087 Männer mit klinisch lokalisiertem Prostatakrebs identifiziert, deren Behandlung entweder in radikaler Prostatektomie (23 %), Bestrahlung (50 %) oder Überwachung bestanden hatte. Bei einer Lebenserwartung < 10 Jahre waren die Patienten ins-

besondere mit Radiotherapie (49 %) behandelt oder überwacht worden (47 %). Eine radikale Prostatektomie hatten nur 3,4 %. Von den Patienten mit einer Lebenserwartung ≥ 10 Jahre waren 49 % bestrahlt, 26 % radikal prostatektomiert und 24 % überwacht worden.

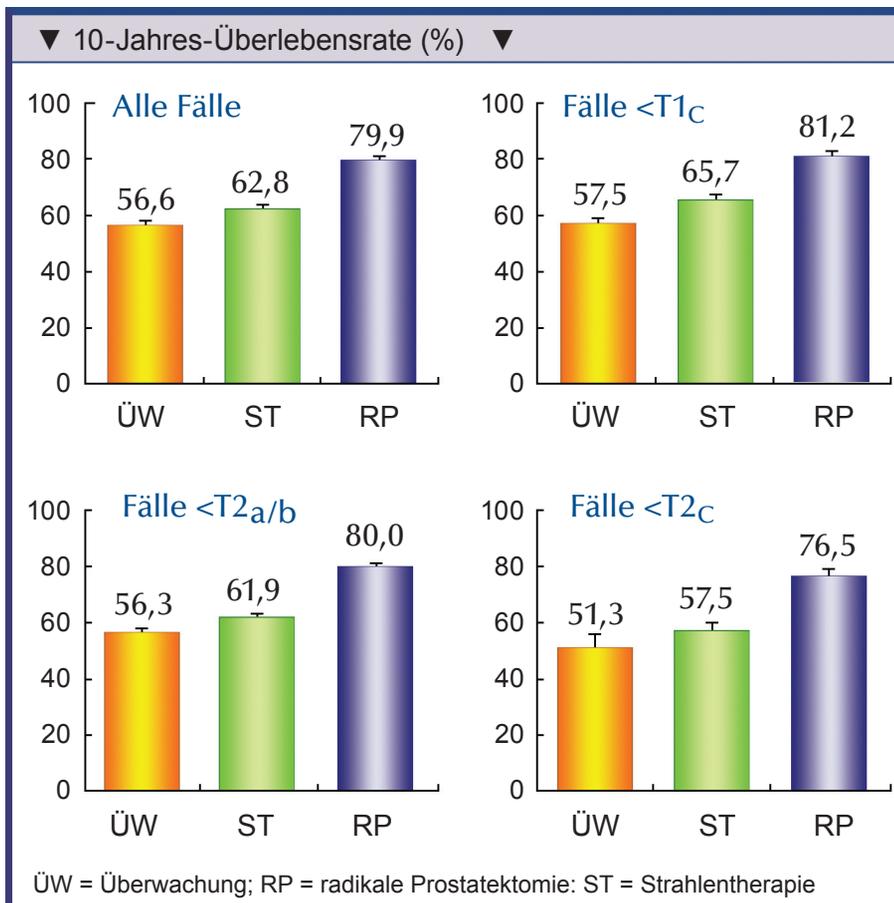
Prostatakrebs-Patienten mit einer bei der Diagnosestellung eingeschätzten Lebenserwartung ≥ 10 Jahre hatten unabhängig vom Krankheitsstadium einen Überlebensvorteil, wenn sie prostatektomiert und nicht bestrahlt oder überwacht wurden.

Bei einer Lebenserwartung < 10 Jahre waren die 10-Jahres-OS-Raten nach radikaler Prostatektomie und Strahlenbehandlung signifikant höher als bei Überwachung.

War bei den Patienten von einer Lebenserwartung < 10 Jahre auszugehen, ergaben die Rohdaten bei Behandlung mit radikaler Prostatektomie und Strahlentherapie signifikant höhere 10-Jahres-OS-Raten als bei Überwachung. Das traf auf alle Tumorstadien zu. Zwischen radikaler Prostatektomie und Strahlentherapie bestand kein signifikanter Unterschied.

Bei den Patienten mit ≥ 10 Jahren Lebenserwartung war die 10-Jahres-OS-Rate bei Behandlung mit radikaler Prostatektomie bei den nicht korrigierten Daten unabhängig vom Tumorstadium deutlich besser als bei Strahlentherapie oder Überwachung (Abb.). Ähnliche Tendenzen bestanden bei kumulierter Inzidenz der krebsspezifischen Mortalitätsraten nach Korrektur für andere Mortalität.

Bei der Instrumentelle-Variablen-Analyse zur Verminderung residueller Störfaktoren ergaben sich bei einer Lebenserwartung < 10 Jahre zwischen radikaler Prostatektomie und Strahlentherapie ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Die krebsspezifische Mortalität war bei Korrekturen aller Kovariablen einschließlich der Mortalität aufgrund anderer Ursachen bei radikaler Prostatektomie signifikant niedriger als bei Überwachung ($p = 0,009$) und Strahlentherapie ($p = 0,03$). Auch die Patienten mit einer Lebenserwartung ≥ 10 Jahre profitierten bezüglich der krebsspezifischen Mortalität von radikaler Prostatektomie. *Red. ◀*



Sun M, Sammon JD, Becker A, et al. 2014. Radical prostatectomy vs radiotherapy vs observation among older patients with clinically localized prostate cancer: a comparative effectiveness evaluation. *BJU Int* 113: 200-208.

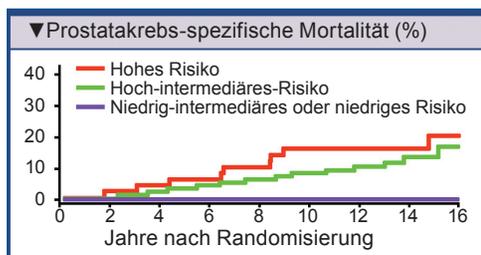
Wahrscheinlichkeit des Prostatakrebs-spezifischen Todes bei Krankheit mit niedrig- und hoch-intermediärem Risiko

Mit intermediärem Risiko behafteter Prostatakrebs (PC) ist durch T2b bzw. T2c, Gleason Score ≤ 7 oder PSA 10–20 ng/ml klassifiziert. Dabei besteht Heterogenität hinsichtlich des Risikos für ein PSA-Rezidiv und der Prostatakrebs-spezifischen Mortalität. Das führte zur Untergliederung des Prostatakrebses mit intermediärem Risiko in zwei Kategorien: Niedrig- bzw. hoch-intermediäres Risiko. Diesbezüglich wurde untersucht, ob bzw. inwieweit sich die PC-spezifische Mortalität (PCSM) bei Patienten mit hohem und hoch-intermediärem Risiko der Krankheit unterscheidet.

Die prospektive Studie wurde zwischen 1995 und 2001 durchgeführt. Alle Patienten erhielten eine Strahlentherapie (70 Gy; n=197)

und 97 von ihnen zusätzlich für sechs Wochen eine Androgendeprivationstherapie (ADT). In beiden Gruppen waren etwa gleich viele Patienten der Kategorien hohes Risiko und niedrig- bzw. hoch-intermediäres Risiko. Die Nachbeobachtungszeit betrug median 14,3 Jahre. Während des Follow-up starben 127 Patienten – davon 22 infolge des PC.

Die Analyse ergab für die Patienten mit niedrigem und niedrig-intermediärem Risiko keine PCSM, während die PCSM für Patienten mit hohem Risiko



Behandlungsergebnisse bei Hochrisiko-Prostatakrebs nach dosisesskaliert oder kombinierter Strahlentherapie

Obwohl die Sterblichkeit an Prostatakrebs (PC) in erster Linie auf Fernmetastasen zurückzuführen ist, wird auch dem Einfluss der lokalen Krankheitskontrolle zunehmend Bedeutung beigemessen. Hierbei spielen bei Patienten mit einem Hochrisiko-PC auch strahlentherapeutische Optionen wie die externe Strahlentherapie (EBRT) dosisesskaliert oder kombiniert mit Brachytherapie-Boost eine Rolle. Diesbezügliche multi-institutionelle Erfahrungen wurden analysiert.

Die retrospektive Analyse erfolgte anhand eines multi-institutionellen Reviews von Prostatakrebs-Patienten mit zumindest zwei Hochrisiko-Faktoren (PSA ≥ 20 ng/ml, Gleason Score 8 bis 10, klinisches Stadium T3-T4; engl.: very high risk prostate cancer), die entweder mit dosisesskaliert externer Strahlentherapie oder Beckenbestrahlung und permanenter interstitieller Brachytherapie (kombinierte Modalität) behandelt worden waren.

Insgesamt wurden 238 Patienten mit Hochrisiko-PC identifiziert. Von ihnen

waren 165 mit dosisesskaliert EBRT und 73 mit der kombinierten Modalität behandelt worden. Ferner hatten 88 % der Männer eine Androgendeprivationstherapie (ADT) erhalten.

Von den Patienten waren 69 % älter als 65 Jahre. Sie wiesen die gleichen Tumorcharakteristika auf wie die jüngeren Patienten und erhielten gleich häufig wie diese eine ADT. Das klinische Krankheitsergebnis war in beiden Altersgruppen hinsichtlich der Zeit bis zum biochemischen Versagen und dem Auftreten von Fernmetastasen sowie dem krebspezifischen Überleben nicht signifikant unterschiedlich.

Für PC-Patienten mit niedrig-intermediärem Risiko, die mehr als 50 % positive Biopsien haben und/oder bei denen nach multiparametrischer MRI und zielgerichteter Biopsie ein PC mit Gleason Score 8 bis 10 identifiziert wurde, sollte eine langfristige ADT erwogen werden.

Angesichts fehlender PC-bedingter Todesfälle scheint eine ADT bei Patienten mit niedrig-intermediärem oder niedrigem Risiko nicht erforderlich zu sein.

und hoch-intermediärem Risiko jeweils deutlich anstiegen (Abb.). Die entsprechenden 15-Jahres-Prognosen betragen 20,1 % bzw. 13,1 %. Zwischen letzteren beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied ($p = .43$). Red. ◀

Keane FK, Chen M-H, Zhang D, et al. 2014. The likelihood of death from prostate cancer in men with favorable or unfavorable intermediate-risk disease. Cancer [Epub ahead of print].

Bei Patienten mit Hochrisiko-Prostatakrebs wurden mit dosisesskaliert oder mit Brachytherapie kombinierter Strahlentherapie plus langfristiger Androgendeprivation günstige klinische Krankheitsergebnisse erzielt.

Die Behandlung mit dosisesskaliert EBRT oder Beckenbestrahlung kombiniert mit Brachytherapie resultierte nur hinsichtlich der Zeit bis zum biochemischen Versagen in einer signifikanten Differenz – in beiden Altersgruppen jeweils mit Vorteilen für die Kombination. Bis zum Auftreten von Fernmetastasen bestand die Tendenz der Verlängerung bei Anwendung der kombinierten Modalität. Bei den Patienten mit Hochrisiko-PC profitierten alle Patienten von der Anwendung einer längerfristigen ADT. Red. ◀

Shikrut M, McLaughlin PW, Merrick GS, et al. 2014. Treatment outcomes in very high-risk prostate cancer treated by dose-escalated and combined-modality radiation therapy. Am J Clin Oncol [Epub ahead of print].

Prostatakarzinom

Aktive Überwachung: Patienten noch genauer identifizieren

Bei der Diagnose Prostatakrebs, oder auch dem Verdacht auf ein Tumorgeschehen, aufgrund entsprechender Laborparameter, ist Aktive Überwachung eine Handlungsoption. Diese wurden auf dem aktuellen Krebskongress in Berlin während des Aktionstages auch mit Patienten besprochen. Dabei wurden Daten Pro und Kontra diskutiert. Ein letztlich gänzlich sichere oder völlig richtige Entscheidung gibt es nicht. Wichtig ist das Gespräch mit dem Patienten, welches diesen in die Lage versetzt, die für ihn persönlich beste Wahl zu treffen.

Etwa 70 000 Männer in Deutschland werden im Jahr 2014 die Diagnose Prostatakrebs erhalten – rund 2 400 mehr als noch 2013, so die Einschätzung der Deutschen Krebshilfe. Die Aktive Überwachung (AS – Active Surveillance) ist, im Gegensatz zum abwartenden Beobachten (Watchful Waiting) ein kuratives Verfahren, welches dadurch aber auch mit kontinuierlicher PSA-Kontrolle und Biopsien verbunden ist, erklärte PD Dr. med. Christof Börgermann (Düren).

Kriterien für AS – vorläufiger Stand

„Uns als Fachärzten ist bewusst“, so der Urologe weiter, und so steht es auch in der Leitlinie (LL), „dass jeder zweite durch Screening entdeckte Tumor in der Prostata unnötig behandelt wird.“ Das heißt: diese Patienten erleiden unnötige Nebenwirkungen. Nach Radikaler Prostatektomie (RP) klagen bis zu 50 % über Inkontinenz, und 29 bis 100 % über Impotenz. Die starke Schwankungsbreite erklärt sich aus verschiedenen Studien sowie der Schwierigkeit diese Daten korrekt zu erheben.

Aber in einer anderen Untersuchung erbrachte die Operation, allerdings im Vergleich zum Watchful Waiting, einen Vorteil im Überleben nach 15 Jahren von 6,1 %. Allerdings profitierten nur Männer, die jünger als 65 Jahre waren [1]. Entscheidend bei der Wahl der Interven-

tion ist sicherlich die genaue Identifikation der Männer, denen eine AS angeraten werden sollte.

In der S3-Leitlinie von 2014 werden, erläutert Börgermann, voraussichtlich folgende Kriterien für eine AS stehen:

- PSA-Wert max 10 ng/ml,
- Gleason-Score max. 6,
- cT1c und cT2a,
- Tumorgewebe in max. 2 Stenzen bei leitliniengerechter Entnahme von 10 bis 12 Stenzen, und max. 50 % Tumorgewebe pro Stanze.

Aber auch diese Parameter weisen zum Teil erhebliche Unsicherheiten auf, schränkt der Urologe ein. So kann etwa der Gleason-Score, je nach Stanze oder Biopsie, erheblich variieren.

Nicht zuletzt ist das psychologische Profil des Patienten von Belang. „Der Patient muss abschätzen können, ob er die Nerven hat für eine Aktive Überwachung. Wenn nicht, ist er mit einer Intervention vielleicht besser beraten“, betonte Börgermann.

Verpasste Heilungschancen? Keine endgültigen Antworten

Auch Corinna Schäfer, vom Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin, Berlin, thematisierte die psychische Belastung der Patienten. Über alle Untersuchungen hinweg sind die Ergebnisse widersprüchlich. Bei den neueren und größeren Studien jedoch konnte keine vermehrte Angst bei den Patienten unter AS gefunden werden [2]. Die wichtigste Erkenntnis, so Schäfer, hat vielleicht van den Bergh aus seiner Studie gezogen [3]. Die entscheidende Rolle, ob und inwieweit der Patient unter Stress leidet, spielt der begleitende Arzt. Dessen Sicherheit, die sich auf den Patienten überträgt, wird davon getragen, wie überzeugt er selbst von der Therapiestrategie – in diesem Fall also der AS – ist.

Schäfer machte darauf aufmerksam, dass auch die AS Nebenwirkungen hat. So müssen Männer mit drei oder mehr Bi-

opsien ebenfalls mit einer Rate von 10 % an Erektile Dysfunktion (ED) rechnen.

Doch wie steht es um die vermeintlich verpasste Heilungschance: „Wenn ich einer Operation zugestimmt hätte, müsste ich jetzt vielleicht nicht sterben?!“ Die Frage hätte der Patient – wie auch der Arzt – gerne beantwortet. Aber auch dazu gibt es keine eindeutigen Daten, aber dennoch Untersuchungen, die ein wenig Licht auf die Problematik werfen.

Suardi und Kollegen besprachen unter anderem eine Studie an 4 047 Patienten, die AS-Kriterien erfüllten, sich jedoch einer RP unterzogen [4]. Organüberschreitend (Kapseldurchbruch) war das Tumorgeschehen bei 26 %, die Samenblasen befallen waren bei acht Prozent, und ein höherer Gleason-Score als angenommen fand sich bei 27 %; also erhebliche Abweichungen von den Annahmen. Schäfer: „Diese Diagnose-Unschärfe verunsichert viele Ärzte. Dennoch weiß niemand, wie sich das Prostata-Ca unoperiert weiterentwickelt hätte.“

Andere Untersuchungen fokussierten das Outcome der Patienten, die einer, aufgrund von AS, verzögerten Operation zugeführt wurden. Sie fanden keinen Nachteil im Vergleich mit den sofort Operierten, wenn der Eingriff erst nach zwei- bis vier-jähriger Beobachtungszeit durchgeführt wurde, dann jedoch eine Indikation für eine operative Intervention vorlag [5, 6, 7]. ◀

Reimund Freye, Baden-Baden

Quelle: 6. Krebsaktionstag: Die Aktive Überwachung bei Prostatakrebs, im Rahmen des Deutschen Krebskongresses 2014, Berlin, 22.02.2014

Literatur

- [1] Bill-Axelsson A, et al. 2011. N Engl J Med. 364: 1708-1717.
- [2] Punnen S, et al. 2013. BJU Int 112:E67-75.
- [3] van den Bergh RC, et al. 2009. Qual Life Res 18: 1061-1066.
- [4] Suardi N, et al. 2008. Cancer.113:2068-2072.
- [5] Warlick C, et al. 2006. J Nat Cancer Inst 98: 355-357.
- [6] van den Bergh RC, et al. 2009. Eur Urol 55:1-8.
- [7] Shappley WV et al. 2009. J Clin Oncol 27:4980-4985..

Lokalisiertes klarzelliges Nierenzellkarzinom Ki67 als Prädiktor des Krankheitsergebnisses

Ki67 ist ein nukleares Antigen, das sich in sich teilenden Zellen während aller Teilungsphasen nachweisen lässt. Seine prognostische Bedeutung bei etlichen Neoplasmen einschließlich Nierenkrebs ist bekannt. Die bisherigen Befunde wurden durch die Ermittlung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) und des krebspezifischen Überlebens (CSS) in einem großen Kollektiv von Patienten mit nicht metastasiertem Nierenzellkarzinom (RCC) bestätigt und erweitert.

In die Untersuchung wurden 401 Patienten (59,6 % Männer) einbezogen, die aufgrund eines nicht metastasierten klarzelliges RCC radikal oder partiell nephrektomiert wurden. Die Expression von Ki67 wurde immunhistochemisch auf Microarrays durchgeführt, wobei ein Anteil von >10 % markierter Zellen als anormal eingestuft wurde. Bei 20 % der Patienten lag ein fortgeschrittenes Stadium und bei 31 % ein hoher Differenzierungsgrad (3–4) vor. Eine hohe Ki67-Expression wurde in 26 Fällen ermittelt.

Die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs betrug bei den Patienten mit normaler Ki67-Expression 24 (0–150) Monate gegenüber 8,5 (0–63) Monate bei hoher Ki67-Expression. Die entsprechenden DFS-Raten erreichten 87 % bzw. 67 %.

In der multivariaten Analyse erwiesen sich das Tumorstadium, der Differenzierungsgrad und eine hohe Ki67-Expression als signifikante unabhängige Prädiktoren einer verkürzten DFS. Die medianen CSS-Raten für Patienten mit normaler

Die Ergebnisse unterstreichen die Rolle von Ki67 als aussagekräftigen unabhängigen Prädiktor für das onkologische Krankheitsergebnis der Patienten mit klarzelligem RCC.

Klinische Relevanz und Anwendbarkeit des Biomarkers in der Ära moderner zielgerichteter Therapien kann nur in geeigneten prospektiven Studien ermittelt werden.

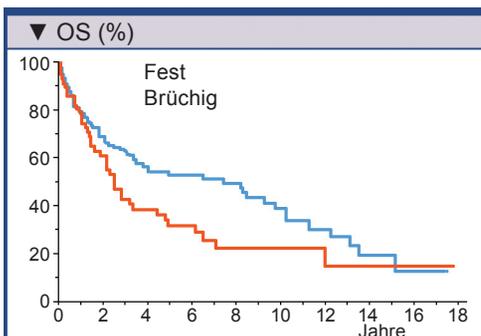
Ki67-Expression waren 29 (0–150) Monate bzw. 15 (0–150) Monate bzw. 15 (0–150) Monate bzw. 15 (0–74) Monate. Das 5-Jahres-CSS erreichten entsprechend 95 % bzw. 84 % der Patienten. *Red. ◀*

Gayed BA, Youssef RF, Bagrodia A, et al. 2014. Ki67 is an independent predictor of oncological outcomes in patients with localized clear-cell renal cell carcinoma. *BJU Int* 113:668-673.

Nierenzellkarzinom Prognostische Bedeutung der venösen Tumorthrombus-Konsistenz

Bei 12 bis 19 % der Patienten mit einem Nierenzellkarzinom (RCC) lässt sich ein venöser Tumorthrombus (VTT) feststellen. Dieser steht mit einer ungünstigen Prognose im Zusammenhang. Nachdem unlängst berichtet worden war, dass insbesondere brüchige VTT ein unabhängiger Prädiktor für verkürztes Überleben sind, wurde aktuell der prognostische Einfluss der VTT-Histologie auf das Überleben von Patienten mit lokal fortgeschrittenem RCC in einer unabhängigen Kohorte nachvollzogen.

Die VTT-Konsistenz (brüchig vs. fest) wurde retrospektiv in einer Kohorte von 200 RCC-Patienten mit VTT bestimmt. Als brüchig wurden 70 und als fest 130 der VTT klassifiziert.



Patienten mit brüchiger VTT hatten ein signifikant fortgeschrittenes pT-Stadium, einen signifikant weiteren VTT-Ausbreitungsgrad und häufiger einen papillären RCC-Subtyp.

Das Gesamtüberleben (OS) der 184 Patienten, von denen Follow-up-Ergebnisse (median 49 Monate) vorlagen, war bei denjenigen mit brüchiger VTT deutlich kürzer als bei denen mit fester VTT (29 vs. 89 Monate; **Abb.**).

Sowohl in der uni- als auch in der multivariaten Cox-Regressionsanalyse waren das pT-Stadium, Lymphknoten-Metastasen, Fernmetastasen, Tumornekrose und Alter signifikante Prädiktoren des OS. Die VTT-Konsistenz war in der multiva-

Venöse Tumorthromben brüchiger Konsistenz stellen für Patienten mit nicht metastasiertem Nierenzellkarzinom einen wichtigen negativen prognostischen Prädiktor für das Gesamtüberleben dar.

rianten Analyse hingegen kein signifikanter Prädiktor für OS.

In einer Subgruppenanalyse mit Patienten ohne Fern- und Lymphknoten-Metastasen (n = 119) wurde in der Kaplan-Meier-Analyse bei Patienten mit brüchiger VTT-Konsistenz eine OS von 40 Monaten ermittelt – gegenüber 135 Monaten bei denjenigen mit fester VTT-Konsistenz. In dieser Subgruppe war brüchige VTT-Konsistenz sowohl im uni- als auch im multivariaten Modell ein signifikanter Prädiktor für kürzeres OS. *Red. ◀*

Bertini R, Roscigno M, Freschi M, et al. 2011. Impact of venous tumour thrombus consistency (solid vs friable) on cancer-specific survival in patients with renal cell carcinoma. *Eur Urol* 60:358-365.

Weiss VL, Braun M, Perner S, et al. 2014. Prognostic value of venous tumour thrombus consistency in patients with renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int* 113:209-217.

Metastasiertes Nierenzellkarzinom Temsirolimus versus Sorafenib als Zweitlinientherapie nach Sunitinib

Für Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (mRCC), bei denen es unter einer Erstlinientherapie mit dem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptor (VEGFR)-Tyrosinkinase-Inhibitor Sunitinib zur Krankheitsprogression kommt, stehen verschiedene Zweitlinientherapien zur Verfügung. In der internationalen Phase-III-Studie INTORSECT (Investigating Torisel As Second-Line-Therapy) wurde die Wirksamkeit des (mammalian target of rapamycin) mTOR-Inhibitors Temsirolimus und des VEGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors Sorafenib als Zweitlinientherapie bei Patienten mit (mRCC) nach Krankheitsprogression unter Sunitinib verglichen.

Insgesamt 512 Patienten mit mRCC und radiologisch dokumentierter progressiver Krankheit unter der First-line-Therapie mit Sunitinib wurden randomisiert entweder mit Temsirolimus (25 mg intravenös einmal wöchentlich) oder mit oralem Sorafenib (400 mg zweimal täglich) behandelt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach

Nephrektomie (ja/nein), Dauer der Sunitinib-Behandlung (≤ 180 / >180 Tage) und der Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)-Prognosegruppe (günstig/intermediär/schlecht).

Zum Zeitpunkt des Daten-Cut-off hatten 389 Patienten (76 %) eine von einem unabhängigen Review-Komitee (URK) ermittelte Progressionsepisode. Die vom URK ermittelte progressionsfreie Überleben (PFS)-Rate (primärer Endpunkt) ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsarmen (Abb. 1). Für Temsirolimus betrug die mediane PFS 4,3 Monate gegenüber 3,9 Monate für Sorafenib (stratifiziertes Hazard Ratio, 0,87; 95% CI, 0,71 bis 1,07; zweiseitiges $p = .19$). Die von den Untersuchern ermittelten Daten waren nahezu deckungsgleich. Bei verschiedenen sekundären Endpunkten wie der vorausgegangenen Nephrektomie (ja, $n=442$; nein, $n=70$), der Dauer der Sunitinib-Therapie (≤ 180 Tage, $n=189$; >180 Tage, $n=323$) und der MSKCC-Risikogruppe (günstig, $n=94$; intermediär, $n=355$; schlecht, $n=63$) wurde in keinem Fall statistische Signifikanz erreicht. Das vom URK festgestellte objektive Tumoransprechen betraf 20 Patienten in beiden Behandlungsarmen.

Bezüglich des Gesamtüberlebens (OS) wurde ein signifikanter Unterschied beider Behandlungsarme zugunsten von Sorafenib registriert (Abb. 2). Der Benefit bei Behandlung mit Sorafenib stand mit

Patienten mit mRCC profitieren bei Progression unter Sunitinib von der Zweitlinientherapie mit Temsirolimus gegenüber der mit Sorafenib hinsichtlich des PFS nicht.

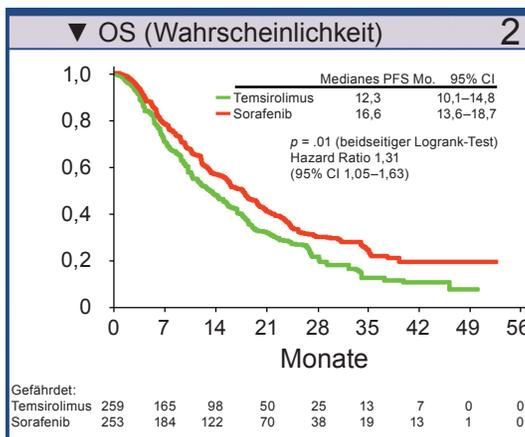
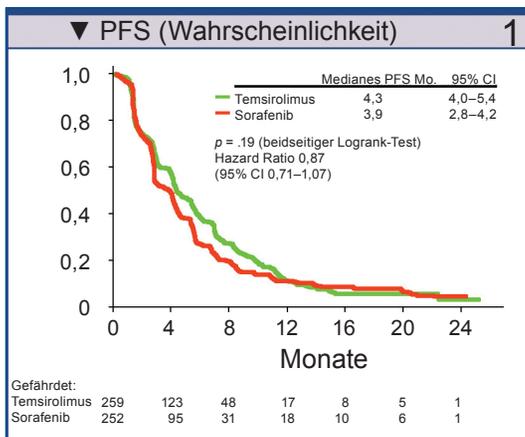
Da die Gesamtüberlebenszeit mit Sorafenib signifikant länger war als die mit Temsirolimus, wird gemutmaßt, dass Patienten mit MRCC von sequenzierten Inhibitoren des VEGFR profitieren könnten.

mehreren Charakteristika der Patienten im Zusammenhang. Hierzu zählen die vorausgegangene Nephrektomie, eine mehr als 180 Tage dauernde Vorbehandlung mit Sunitinib, das Vorliegen eines klarzelligen RCC-Typs und ein intermediäres Risiko nach MSKCC. Ein signifikanter Vorteil bezüglich OS für Sorafenib wurde auch für ein Alter <65 Jahre, männliches Geschlecht und eine normale Leberfunktion ermittelt.

In beiden Behandlungsarmen hatte der gleiche Anteil der Patienten (99,6 %) eine oder mehrere Nebenwirkungen. Bei der Therapie mit Temsirolimus waren das am häufigsten Exantheme, Fatigue, Husten, Anämie und Nausea. Die Patienten mit Sorafenib-Behandlung litten vorwiegend an Diarrhoe, Palmar-Plantar-Erythrodysesthesie (PPE), Appetitmangel, Exanthenen und Fatigue. Der Anteil an Patienten, bei denen es mindestens einmal zu einer Nebenwirkung mit dem Grad ≥ 3 kam, betrug bei Temsirolimus 70 % und bei Sorafenib 69 %. Zu einer Dosisreduktion führten Nebenwirkungen bei 16 % der Patienten unter Temsirolimus und bei 33 % der Patienten unter Sorafenib. Zum Abbruch der Therapie mit Sorafenib kam es in vier Fällen aufgrund von PPE und jeweils in drei Fällen aufgrund von Pneumonie, schmerzenden Extremitäten und Exanthenen.

Red. ◀

Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. 2014. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 32:760-767.



Perioperatives Management bei NOAKs – Herausforderung für die operative Medizin



Dr. med. M. Addali,
St. Antonius-Hospital,
Gronau.

Vor chirurgischen Eingriffen werden zur antithrombotischen Prophylaxe und Therapie zunehmend die neuen oralen Antikoagulantien (NOAKs) eingesetzt. Im klinischen Alltag stellt diese Entwicklung für das peri-operative Management eine große Herausforderung dar. Anders als bei der bislang etablierten Überbrückungstherapie bei Vitamin-K-Antagonisten bzw. Thrombozytenaggregationshemmern ist hier das optimale Vorgehen im Rahmen urologischer Operationen unklar. Sowohl in der Urologie als auch in den anderen chirurgischen Fächern ist die Datenlage sehr spärlich. Auch die aktuellen Empfehlungen zum perioperativen Umgang mit diesen Substanzen haben ein niedriges Evidenzlevel und sind teilweise uneinheitlich. Sie basieren vielfach auf Berichten und Expertenmeinungen und stammen fast ausschließlich aus nicht-operativen Disziplinen wie der Anästhesie (European Society of Anaesthesiology) oder Kardiologie (European Heart Rhythm Association). Aufgrund der fehlenden standardisierten Schemata zum perioperativen Bridging bei NOAKs ist ein sorgfältiger Umgang mit solchen Patienten erforderlich. Voraussetzungen dafür sind u.a. die Kenntnis der wesentlichen pharmakologischen Eigenschaften der NOAKs, eine perioperative individuelle Risikostratifizierung (Blutungsrisiko HAS-BLED-Score/Thromboembolische

Risiko CHA2DS2-VASc-Score) sowie die interdisziplinäre Kooperation (**Tab. 1**).

Was ist anders bei NOAKs?

Die Ära der NOAKs begann 2008 mit der Zulassung der beiden Substanzen Dabigatranetexilat (Pradaxa®) und Rivaroxaban (Xarelto®). Im Jahr 2011 folgte das Antikoagulans Apixaban (Eliquis®). Für Edoxaban (Lixiana®) liegt bislang keine EMA (European Medicines Agency) Zulassung vor. Bei der Entwicklung dieser Substanzen war das Ziel die ungünstigen Eigenschaften der herkömmlichen Antikoagulantien auszuschalten: u.a. unvorhersehbare Wirkung und Kinetik, Notwendigkeit der Dosisanpassung (Geschlecht, Gewicht, Alter), geringes therapeutisches Fenster, Interaktionen mit Ernährung/Medikamenten und fehlende orale Bioverfügbarkeit.

Die Wirkung der NOAKs basiert anders als bei Vitamin-K-Antagonisten auf der direkten Hemmung der aktiven Zentren der Gerinnungsenzyme, wie Thrombin (Dabigatran) oder Faktor Xa (Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban). Dies verleiht diesen Substanzen eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung, die eine fixe Dosierung ohne routinemäßige Gerinnungskontrollen möglich macht. Wegen der kurzen Plasma-Halbwertzeiten (8-15 h) und der reversiblen Hemmung haben

die NOAKs eine nur kurze Wirkdauer, so dass die Therapie gut steuerbar ist mit entsprechenden Vorteilen für das perioperative Management. Die Substanzen unterscheiden sich u.a.: in Bioverfügbarkeit, Eiweißbindung, Elimination (renal/hepatisch) und dem Interaktionspotenzial. Die wichtigsten Eigenschaften und Wechselwirkungen der NOAKs sind in **Tabelle 2** zusammengefasst. Bislang fehlende Gerinnungstests zur Überwachung und/oder Therapiekontrolle für diese Substanzen stellen einen wesentlichen Nachteil für die operative Medizin dar. Die gängigen Gerinnungstests können durch die NOAKs beeinflusst werden, bei Unkenntnis über ihre Einnahme kann dies zu Fehlinterpretationen und gegebenenfalls zu Fehlhandlungen führen. Weiterhin existieren für alle NOAKs keine spezifischen Antidota, so dass bei Blutungen infolge der Einnahme dieser Substanzen die Therapieempfehlungen neben allgemeinen, unspezifischen Maßnahmen, den Einsatz von den gerinnungshemmenden Substanzen wie Prothrombinkonzentrat (PPSB), aktiviertem Prothrombinkomplexkonzentrat (FEIBA) und rekombinantem aktiviertem Faktor VII (FVIIa) beinhalten.

Bridging: ja oder nein? und nach welchem Schema?

Aufgrund der bereits erwähnten pharmakologischen Eigenschaften

ten der NOAKs stellt sich die Frage, ob das klassische Bridging, wie bei Vitamin-K-Antagonisten erforderlich, mit vorübergehend präoperativer Umstellung des Patienten auf Heparin (niedermolekular oder unfractioniert) überhaupt notwendig ist. Eine eindeutige Antwort kann derzeit nicht gegeben werden. Es existieren bislang keine Daten, die zeigen, dass eine Unterbrechung einer Antikoagulation mit einer der neuen Substanzen ohne Bridging aus-

reichend sicher ist. Von Experten wird empfohlen, bei Patienten mit geringem Risikoprofil für Thrombose und Blutung (z.B.: diagnostische endoskopische Eingriffe, Hernien-, Katarakt- und Dentalchirurgie) auf ein Bridging zu verzichten. Hierbei sollte je nach Substanz und Nierenfunktion zwei bis drei Tage vor dem geplanten operativen Eingriff das Antikoagulans abgesetzt werden. Nach dem Eingriff kann die Therapie mit den NOAKs wieder aufgenommen

oder alternativ ein niedermolekulares Heparin gegeben werden, allerdings nur in einer prophylaktischen Dosierung. Ab dem vierten postoperativen Tag können die Patienten dann wieder die volle therapeutische Dosis des oralen Antikoagulans erhalten (**Tab. 3**). Für Patienten mit moderatem Risiko für ein thromboembolisches Ereignis und Blutungsrisiko sollte individuell nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung entschieden werden. Dabei

Tab. 1: Risiko-adaptierte Stratifizierung der Patienten zum Bridging in Abhängigkeit von dem Thromboembolie- und Blutungsrisiko unter Nutzung des CHA2DS2-VASc-Score und des HAS-BLED-Score

Risikostratifizierung				
Geringes Thromboembolierisiko		Mittleres Thromboembolierisiko		Hohes Thromboembolierisiko
<ul style="list-style-type: none"> • Doppelflügel AKE ohne RF oder • CHADS2-Score 0-2 ohne Z.n. TIA/Schlaganfall oder • 12 Monate nach TVT/LE ohne RF 		<ul style="list-style-type: none"> • Doppelflügel AKE plus 1 RF oder • Z.n. TIA/Schlaganfall oder • CHADS2-Score 3-4 oder • 3-12 Monate nach TVT/LE oder • Heterozygot Fakt. V. Leiden oder • Fakt. II-Mangel oder • Aktive Karzinomerkrankung 		<ul style="list-style-type: none"> • Künstliche Herzklappe oder • Biologischer AKE plus 3 RF oder • Biologischer Mitralklappenersatz plus 1 RF oder • Thrombose/Embolie <3 Monat • HRST mit anamnestisch thromboembolischem Geschehen
<small>AKE: Aortenklappenersatz. TIA: Transitorische ischämische Attacke. RF=Risikofaktoren: Strukturelle Herzerkrankung mit Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder TIA, Alter ≥75 Jahre.</small>				
Thromboembolisches Risiko		Blutungsrisiko		
CHA2DS2-VASc-Score		HAS-BLED-Score		
C (congestive heart failure) Herzinsuffizienz/linksventrikuläre Dysfunktion	1	Hypertonie (RR systolisch über 160 mmHg)	1	
Hypertonie	1	Abnormale Leber-/ Nierenfunktionstörung (je 1 Punkt)	1-2	
Alter ≥75 Jahre	2	Schlaganfall in der Vorgeschichte	1	
Diabetes mellitus	1	Stattgehabte Blutung oder Blutungsneigung	1	
Schlaganfall/TIA/Thromboembolie	2	Labile Einstellung (<60% der INR-Werte im Zielbereich)	2	
Vaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder Aortenplaques in der Vorgeschichte)	1	Alter über 65 Jahre	1	
Alter 65–74 Jahre	1	Drugs (Medikamente/Drogen) wie NSAR oder Alkoholmissbrauch(≥8 Getränke/Woche)(je 1 Punkt)	1-2	
Sex category: weibliches Geschlecht	1			

Tab. 2: Pharmakologische Eigenschaften der neuen oralen Antikoagulanzen

NOAK	Dabigatran Pradaxa®	Rivaroxaban Xarelto®	Apixaban Eliquis®	Edoxaban Lixiana®
Wirkmechanismus	Direkter Thrombininhibitor	Direkter Faktor-Xa-Inhibitor		
Prodrug	Ja	Nein		
Maximaler Wirkspiegel	0,5–2 h	2–4 h	3–4 h	1–2 h
Bioverfügbarkeit	6%	80%	66%	45%
Halbwertszeit	12–14 h	7–10 h	8–15 h	9–10 h
Renale Elimination	≥80%	66% (33% als wirksame Substanz)	25%	33%
Routine-Monitoring	Nein			

muss bedacht werden, dass ein Gerinnungsmonitoring nur sehr eingeschränkt möglich sei und deshalb das Blutungsrisiko nur aufgrund der Pharmakokinetik eingeschätzt werden kann. Der Patient soll dementsprechend ausführlich aufgeklärt und über die Schwierigkeit des Managements potentieller Blutungen informiert werden. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen

Operateur, Kardiologen und Anästhesisten ist hier unerlässlich.

Bei Patienten mit einem mittleren oder hohen Thromboembolie-Risiko, die Eingriffe mit hohem Blutungsrisiko bedürfen, sollte die gerinnungshemmende Therapie mit NOAKs rechtzeitig pausiert und ein Bridging mit Heparin (niedermolekular oder unfraktioniert) eingeleitet werden. Ein solches Vorgehen

ist in **Tabelle 4** beispielhaft dargestellt. Das Zeitfenster ist hier wiederum von Substanz und Patientenparametern abhängig.

Zusammenfassung

Anhand der aktuellen Datenlage bleiben viele Fragen zum Bridging bei NOAKs offen. In der perioperativen Phase ist eine individuelle Risikostratifizierung und genaue Kenntnis des Pharmaprofils der einzelnen NOAKs entscheidend. Auch mögliche haftungsrechtliche Aspekte sind nicht zu vernachlässigen. Um das Komplikationsrisiko zu reduzieren ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit, besonders bei Patienten mit speziellen Risikoprofilen notwendig. Das Management von Blutungen unter NOAKs kann sich komplex gestalten. Validierte Strategien und Vorgehensweisen sind für die operativen Fächer unerlässlich und sollten kurzfristig erarbeitet werden.

Die Bedeutung der neuen oralen Antikoagulanzen wird weiter zunehmen, weitere Wirkstoffe sind zu erwarten. Anzunehmen ist, dass die NOAKs die bisherigen Substanzen langfristig ablösen. Aufgrund der noch unvollständigen Datenlage führt ein Patient mit Einnahme eines NOAK-Präparates bei ärztlichen und nicht ärztlichen Mitarbeitern derzeit häufig zur Unsicherheit im richtigen perioperativen Management. Aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften und dem zu erwartenden besseren Verständnis der Substanzen, gegebenenfalls kombiniert mit Möglichkeiten zum Therapiemonitoring, wird sich das perioperative Management solcher Patienten mittel- bis langfristig wahrscheinlich vereinfachen. ◀

Tab. 3: Beispiel zur Sicherstellung eines therapeutischen Fensters mit NOAKs ohne Bridging

Geplante OP ohne Bridging							
Letzte Gabe Dabigatran	Letzte Gabe Rivaroxaban Apixaban Edoxaban	Keine antithr. Therapie	OP prophyl. Dosis	Prophyl. Dosis	Prophyl. Dosis	Prophyl. Dosis	Therap. Dosis
NOAK	NOAK	–	NOAK oder NMH(UFH)*	NOAK oder NMH(UFH)	NOAK oder NMH(UFH)	NOAK oder NMH(UFH)	NOAK
-3	-2	-1	0	1	2	3	4

*Frühestens 6 Stunden postoperativ und nach Rücksprache mit dem Operateur.

Tab. 4: Beispiel zur Sicherstellung eines therapeutischen Fensters mit NOAKs mit Bridging

Geplante OP mit Bridging									
Letzte Gabe	Keine antithr. Therapie			bis 12/24 h** vor OP	OP				Kein NMH
NOAK	–	NMH (UFH)	NMH (UFH)	NMH (UFH)	NMH (UFH)*	NMH (UFH)	NMH (UFH)	NMH (UFH)	NOAK
-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4

* Frühestens 6 Stunden postoperativ und nach Rücksprache mit dem Operateur
 ** Je nach Risikoprofil

Verfasser: Dr. med. M. Addali
 Klinik für Urologie, Kinderurologie und Urologische Onkologie, Prostatazentrum Nordwest, Chefarzt: Dr. J.H. Witt, St. Antonius-Hospital, Akademisches Lehrkrankenhaus der WWU Münster, Möllenweg 22, 48599 Gronau
 Email: addali@st-antoniuss-gronau.de

Sind urologische Eingriffe Risikofaktoren für die Entwicklung einer infektiösen Endokarditis?

Eine Endokarditis nativer und prosthetischer Herzklappen entsteht, wenn Bakterien in den Blutstrom gelangen und sich nach Ansiedlung auf kardialen Strukturen ein Infektionsherd bildet. Als häufigste Verursacher einer infektiösen Endokarditis (IE) wurden Staphylokokken, Streptokokken und Enterokokken identifiziert. Da durch Beobachtungen aus mehreren kleinen Fallstudien zumindest der Verdacht entstand, dass Bakteriämien mit medizinischen Prozeduren im Zusammenhang stehen kann, führte das zur prophylaktischen Gabe von Antibiotika bei Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Endokarditis vor verschiedenen medizinischen (dentalen) Eingriffen. Internationale Richtlinien raten bei urologischen Operationen bei mit erhöhtem Endokarditisrisiko behafteten Patienten zu keiner antimikrobiellen Routineprophylaxe. Da bislang keine Fall-Kontroll-Studie unternommen wurde, und die Verbindung zwischen urologischen Eingriffen und der Entwicklung von infektiöser Endokarditis zu untersuchen, wurde der Zusammenhang in England anhand der Leeds Endokarditis-Auditdatenbank analysiert.

In der retrospektiven Fall-Kontroll-Studie wurden vier unterschiedliche Gruppen von Patienten mit infektiöser Endokarditis verglichen: (I) Enterokokkenendokarditis, (II) Koagulasenegative Staphylokokkenendokarditis, (III) *Streptococcus-bovis*-Endokarditis und (IV) orale Streptokokkenendokarditis. Insgesamt wurden 384 Patienten (72,8 % Männer) in die Untersuchung integriert, deren Anteil an den einzelnen Endokarditis-Gruppen 28,9 %, 22,4 %, 9,4 % bzw. 39,3 % betrug. Den höchsten Anteil weiblicher Patienten wies die Gruppe mit *Streptococcus-bovis*-Endokarditis auf.

Urologische Eingriffe waren in der untersuchten Kohorte insgesamt verhältnis-

mäßig selten vorgekommen. Allerdings hatten 20 % der Patienten der Enterokokkenendokarditis-Gruppe in den zwölf Monaten vor der Endokarditisiagnose eine urologische Operation. Die Mehrheit der Vorfälle einer infektiösen Endokarditis betraf native Herzklappen – zumeist die Aortenklappe.

In der univariaten Analyse waren Patienten mit einer Enterokokkenendokarditis signifikant häufiger älter als 60 Jahre alt und hatten einen urologischen Eingriff hinter sich als in den drei anderen Endokarditis-Gruppen. Es bestand ein Zusammenhang zwischen dem Vorliegen der Enterokokken-Bakteriurie zum Zeitpunkt der Krankenhauseinweisung und der Enterokokkenendokarditis. Bei Patienten mit kardialer Prothese und den dialysepflichtigen entwickelte sich häufiger eine Koagulase-negative Staphylokokkenendokarditis als eine der anderen Endokarditis-Typen. Höheres Alter stand eher im Zusammenhang mit der *Streptococcus-bovis*-Gruppe.

In der multivariablen Analyse zeigte es sich, dass urologische Eingriffe, die Jahr vor der Diagnose bis zu einem zurück lagen, statistisch mit der Entwicklung der Enterokokkenendokarditis im Zusammenhang standen (Odds Ratio, 8,21, 95% CI 3,54-19,05, $p < 0,05$). Die Enterokokkenendokarditis war zudem mit höherem Alter und der Anwendung intravenöser Medikamente assoziiert.

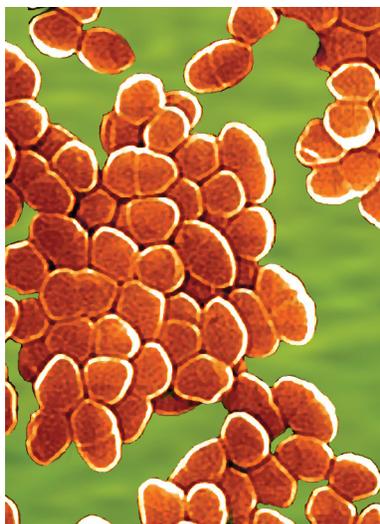
Eine Bakteriämie, die zur infektiösen Endokarditis führt, kann durchaus das Ergebnis eines urologischen Eingriffs sein, oder sich auf eine zugrundeliegende urologische Krankheit, die eine rezidivierende subklinische Bakteriämie verursacht, zurückführen lassen.

Damit bestätigt sich eine Meldung aus der Münchner Medizinischen Wochenschrift aus dem Jahr 1902, in dem über Fälle einer Verbindung zwischen infektiöser Endokarditis und invasiven urologischen Eingriffen berichtet worden ist.

Andererseits unterstützen die aktuellen Ergebnisse die Empfehlung der NICE (National Institute for Health and Care Excellence), European Association of Urology, American Heart Association, and European Society of Cardiology, keine antimikrobielle Prophylaxe für urologische Eingriffe anzuwenden. In der aktuellen Untersuchung waren die Fälle von Endokarditis im Verhältnis zur Anzahl durchgeführter urologischer Eingriffe sehr gering.

Bei der Bewertung der ermittelten Zusammenhänge ist allerdings zu berücksichtigen, dass in der Institution der Untersucher im Studienzeitraum mehr als 100 000 urologische Operationen durchgeführt worden sind, doch andererseits von den 111 im gleichen Zeitraum behandelten Fällen von Enterokokkenendokarditis nur 24 waren, denen ein urologischer Eingriff vorausgegangen war. Trotz eines ermittelten statistisch signifikanten Zusammenhangs zwischen urologischen Eingriffen und Enterokokkenendokarditis, ist eine ursächliche Verbindung dennoch nicht bewiesen, und es ist zweifelhaft, ob eine Antibiotikaphylaxe in der operativen Urologie Endokarditis in sinnvoller Weise verhindern kann. Red. ◀

Mohee AQR, West R, Baig W, et al. 2014. A case-control study: are urological procedures risk factors for the development of infective endocarditis? BJU Int [Epub ahead of print].



Enterokokken

Prostatitis: Positive Kultur auf Extended-Spectrum β -Lactamase nach Prostatabiopsie

Infektionen nach Prostatabiopsien haben sich im letzten Jahrzehnt aufgrund des Auftretens multiresistenter Keime wie Chinolon-resistenten *Escherichia coli* erhöht. Unter anderem sind in letzter Zeit auch solche mit Extended-Spectrum β -Lactamase (ESBL), die gegenüber wichtigen Antibiotika wie Penicillinen und Cephalosporinen unempfindlich geworden sind, auf dem Vormarsch. Inwieweit auf ESBL positiv getestete Bakterienstämme die Progression zu chronischer Prostatitis bei Patienten mit akuter Prostatitis nach einer Prostatabiopsie beeinflussen, wurde aktuell untersucht.

Die Analyse umfasst die Daten von 3 657 Patienten, die sich in den Jahren 2002-2011 einer durch transrektalen Ultraschall (TRUS) geleiteten Prostatabiopsie unterzogen hatten. In die Studie wurden Patienten einbezogen, bei denen nach der Prostatabiopsie eine akute Prostatitis aufgetreten war.

Bei den TRUS-geleiteten Prostatabiopsien (3 657) wurden 33 Fälle von akuter Prostatitis registriert. In 23 Isolaten

wurden Bakterien im Urin oder Blut entdeckt und in elf Proben fanden sich positive Kulturen sowohl im Urin als auch im Blut. Am häufigsten wurde *E. coli* (21) nachgewiesen und *Klebsiella pneumoniae* sowie *Acinetobacter baumannii* je einmal. Vor dem Jahr 2006 waren keine ESBL-positiven Patienten aufgetreten.

ESBL-positive Keime traten bei 16 Patienten und Chinolon-resistente bei 18 Patienten auf. Bei 13 der 18 Patienten mit

Das Auftreten ESBL-positiver Keime wurde seit 2006 beobachtet und zugleich vermehrt die Progression einer akuten zu chronischen Prostatitis nach Prostatabiopsien registriert.

Chinolon-Resistenz wurde auch Resistenz auf ESBL nachgewiesen, und bei 13 der 16 Patienten mit ESBL-Resistenz wurde auch positiv auf Chinolon-Resistenz getestet. ESBL-positive Patienten hatten signifikant höheres und länger andauerndes Fieber, eine höhere Leukozytenzahl und eine höhere Erythrozyten-Sedimentationsrate als ESBL-negative Patienten. Die Progressionsrate zu chronischer Prostatitis stieg mit dem Auftreten der ESBL-positiver Keime deutlich an. *Red.* ◀

Oh MM, Chae JY, Kim JW, et al. 2013. Positive culture for extended-spectrum β -Lactamase during acute prostatitis after prostate biopsy is a risk factor for progression to chronic prostatitis. *Urology* 81:1209-1212.

Anzeige

Antibiotika vor einer ambulanten Zystoskopie?

Antimikrobielle Resistenzen stellen heute ein ernstes Gesundheitsproblem dar. Sie werden hauptsächlich durch den Einsatz von Antibiotika in klinischen Situationen, die die Gabe nicht erforderlich machen, verursacht. Vor einer ambulanten Zystoskopie wird in den Praxisleitlinien empfohlen, zur Vermeidung einer symptomatischen Harntraktinfektion den Patienten, die mit erhöhtem Risiko behaftet sind, prophylaktisch Antibiotika zu verabreichen. Diesbezüglich wurde die Häufigkeit einer febrilen Harntraktinfektion nach ambulanter flexibler Zystoskopie bei Antibiotika-naiven Blasen-tumor-Patienten bestimmt.

Zu den Risikofaktoren für Harntraktinfektion gehören Alter, Rauchen, anatomische Anomalien, Steroidanwendung, eingeschränkte Immunkompetenz und Uretherkatheter. Da auf die meisten Blasen-tumor-Patienten eine mehr oder minder große Auswahl dieser Risikofaktoren zutrifft, werden gewöhnlich vor einer ambulanten Zystoskopie Antibiotika gegeben. Bei $\leq 25\%$ der ambulanten Blasen-tumor-Patienten liegt eine asymptomatische Bakteriurie vor. Die routinemäßige Gabe von Antibiotika bei Zystoskopien reduzierte in einigen Studien die Häufigkeit von Harntraktinfektionen. Andere Untersucher konnten das jedoch nicht bestätigen.

Aktuell wurden 2 010 aufeinander folgende Zystoskopien bei 895 Patienten mit Blasen-tumoren in die prospektive Registerstudie aufgenommen. Nach Abgabe einer Urinprobe für die Kultur unterzogen sich alle Patienten der Zystoskopie. Es

wurden flexible Zystoskopien ohne Antibiotikagabe unmittelbar vor oder nach der Zystoskopie durchgeführt. Als signifikante Bakteriurie wurden $>10^4$ koloniebildende Einheiten pro Milliliter definiert. Die Patienten wurden hinsichtlich des Auftretens einer febrilen Harntraktinfektion 30 Tage nachverfolgt.

Von den 895 Patienten hatten 380 eine Zystoskopie. In 515 Fällen waren es bis zu 10 Zystoskopien. Bei 489 Zystoskopiefällen (24 %) wurde eine signifikante Bakteriurie festgestellt. Die Kulturen ergaben *Escherichia coli* (41 %), Enterokokken (32 %), Staphylokokken (13%) sowie Spezies von *Klebsiella*, *Gardnerella*, *Proteus*, *Bacteroides* oder *Pseudomonas* (14 %).

In 39 Fällen (1,9 %) entwickelten die Patienten innerhalb von 30 Tagen nach der Zystoskopie eine febrile Harntraktinfektion. Die Urinkulturen waren in 17 von 1 521 Fällen (1,1 %) negativ, und in

Die routinemäßige antimikrobielle Prophylaxe bei ambulatorischer flexibler Zystoskopie wird als nicht notwendig erachtet.

Selbst bei asymptomatischen Patienten sind Harntraktinfektionen nach dem Eingriff selten und gegebenenfalls leicht zu behandeln. Durch Antibiotic Stewardship (ABS; Strategien zum rationalen Einsatz von Antibiotika) ließe sich die Entstehung resistenter bakterieller Organismen deutlich reduzieren.

22 von 489 Fällen (4,5 %) hatten die Patienten eine asymptomatische Bakteriurie. Von letzteren entwickelte sich in drei Fällen mit $>10^4$ koloniebildenden Einheiten/ml eine symptomatische Harntraktinfektion. Mehrheitlich trat das erst bei einer bakteriellen Belastung $>10^5$ koloniebildenden Einheiten/ml auf. Kein Patient – auch bei mehrmaliger Zystoskopie – hatte mehr als eine Harntraktinfektion. Die multivariate Analyse ergab nur für Alter (>65 Jahre) und für Bakteriurie einen signifikanten Zusammenhang mit der Entwicklung einer febrilen Harntraktinfektion. Red. ◀

Herr HW, 2014. Should antibiotics be given prior to outpatient cystoscopy? A plea to urologists to practice antibiotic stewardship. Eur Urol 65:839-842.

Infektiöse Komplikationen nach wiederholten Biopsien bei Prostatakrebs-Patienten unter Active Surveillance

Die Zunahme infektiöser Komplikationen nach Prostata-Nadelbiopsien wird heute durch kumulierte Indizien gestützt. Wenig bekannt ist hingegen, welches Risiko für Prostatakrebs-Patienten unter Active Surveillance besteht, die sich wiederholt – zum Teil über etliche Jahre hinweg – Prostatabiopsien unterziehen.

Verschiedene Beobachtungsstudien ermittelten, dass mit der ersten Prostata-Nadelbiopsie eine beträchtliche Morbiditätsrate assoziiert ist. Bei den an der European Randomized Study of Screening for Prostate Can-

cer (ERSPC; Sektion Rotterdam) beteiligten Männern traten in 4,2 % der Fälle febrile Komplikationen auf, und in 0,8 % der Fälle war eine Hospitalisierung nach den Prostata-Nadelbiopsien erforderlich. Signifikante Risikofaktoren waren Dia-

Bei Prostatakrebs-Patienten unter Active Surveillance steht die Anzahl stattgefundener Prostatabiopsien im Zusammenhang mit einem signifikanten Risiko für infektiöse Komplikationen.

Jede vorausgegangene Biopsie erhöht das Infektionsrisiko. Am häufigsten wurden Fluorochinolon-resistente und ESBL-produzierende Isolate identifiziert. Die Prostatakrebs-Patienten unter Active Surveillance sollten auf die Risiken wiederholter Prostatabiopsien hingewiesen werden.

betes und Prostatavergrößerung (Loeb S, et al. 2012).

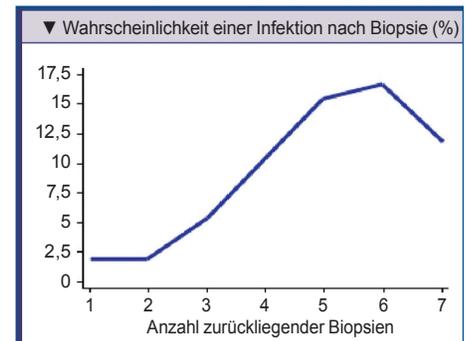
Aktuell wurden aus aufeinander folgenden Patienten, die sich von 2011 bis 2012 einer Prostatabiopsie unterzogen, 403 Männer mit zuvor diagnostiziertem Prostatakrebs rekrutiert und infektiöse Komplikationen nach der Biopsie abgeklärt. Die Teilnehmer unterzogen sich im Rahmen eines Active-Surveillance-Programms einer durch rektalen Ultraschall geleiteten 14-Stanzen-Nadelbiopsie.

Von 403 Teilnehmern der Studie hatten sich 55 % nur einer vorausgegangenen Prostatabiopsie unterzogen. Bei nur 40 Patienten (ca. 10 %) waren es vier oder noch mehr Biopsien. Ein Fluorochinolon-Antibiotikum bekamen 92 % der Patienten, die sich im Rahmen der Studie einer Prostatabiopsie unterzogen. Eine intramuskuläre Injektion mit Gentamycin wurde 28 % der Patienten verabreicht.

Bei 14 Patienten (3,5 %) kam es nach der Biopsie zu einer Infektion. In fünf Fällen waren die Urinkulturen positiv und in neun Fällen negativ. Unter ersteren waren vier Ciprofloxacin-resistente *Escherichia coli* einschließlich zweier Fälle mit erweitertem Spektrum Betalaktamase (ESBL)-produzierendem Isolat. Ein Patient hatte Aminoglykosid-resistente Enterokokken.

Das Risiko der Infektion nach einer Prostatabiopsie erhöhte sich mit der Anzahl zurückliegender Biopsien signifikant (**Abb.**) – im Durchschnitt mit jeder weiteren Biopsie um den Faktor 1,33.

Bemerkenswerterweise stieg das Infektionsrisiko signifikant an, wenn der gegenwärtigen Biopsie eine mit Gentamycin-Prophylaxe vorausgegangen war ($p=0,026$). Andererseits verringerte sich das Infektionsrisiko bei Gabe von Fluorochinolon-Antibiotika vor der aktuellen Biopsie deutlich ($p=0,008$). Höheres Alter



Risiko der Post-Biopsie-Infektion nach vorausgegangenen Biopsien.

und Diabetes mellitus waren nicht mit höherem Infektionsrisiko assoziiert. Red. ◀

Ehdaie B, Vertosick E, Spaliviero M, et al. 2014. The impact of repeat biopsies on infectious complications in men with prostate cancer on active surveillance. *J Urol* 191:660-664.

Loeb S, van den Heuvel S, Zhu X, et al. 2012. Infectious complications and hospital admissions after prostate biopsy in a European randomized trial. *Eur Urol* 61:1110-1114.

Sensitivität auf Nahrungsmittel bei chronischer Prostatitis/chronischem Beckenschmerzsyndrom

Diätetische Empfehlungen für Patienten mit chronischer Prostatitis/chronischem Beckenschmerzsyndrom (CP/CPPS) beschränken sich im Wesentlichen auf Erfahrungen Einzelner, die von Selbsthilfegruppen auf Websites verbreitet werden. Zur Verdeutlichung der Prävalenz der wahrgenommenen Lebensmittelsensitivität bei Patienten mit CP/CPPS wurde eine postalische Fragebogenaktion durchgeführt.

Im Umlauf befindliche Empfehlungen zur Verringerung der Symptome des CP/CPPS sehen die Einschränkung des Verzehr von Zitrusfrüchten, Tomaten wie auch Schokolade vor und warnen vor Alkohol und koffeinhaltigen Getränken.

Patienten mit CP/CPPS wurden angeschrieben und gebeten einen Fragebogen zur möglichen Beeinflussung der Krankheitssymptome durch 176 einzelne Lebensmittel zu beurteilen. Zudem wurden der O'Leary-Sant Symptom- und Problem-Index (OSPI) sowie der Chronische Prostatitis Symptom-Index (CPSI) ermittelt. Unter 95 Patienten, die die Fragebögen beantworteten, waren 33, auf die auch die Kriterien für interstitielle Zystitis/Blasenschmerzsyndrom zuträfen. Sie wurden gesondert analysiert.

Von den 62 Männern mit reiner CP/CPPS gaben 27 an, dass bestimmte Speisen und Getränke ihre Schmerzsymptome verstärken, 21 empfanden das nicht und 14 wussten es nicht. Vierzehn Patienten empfanden eine gewisse Linderung ihrer Schmerzen bei speziellen Nahrungsmitteln. Von den einzelnen Lebensmitteln wirkten sich pikante Speisen am ehesten verschlimmernd aus. Sie wurden gefolgt von Kaffee, scharfem Pfeffer, alkoholischen Getränken, Tee und Chili. Zwischen den erwähnten Nahrungsmitteln und den Scores der Symptom-Indices (OSPI, CPSI) bestand eine signifikante Korrelation, was darauf schließen lässt, dass die Patienten mit dem größten Leidensdruck die am stärksten ausgeprägte Lebensmittelsensitivität aufweisen. Zu

Zahlreiche Patienten mit CP/CPPS reagieren nachweislich sensitiv auf bestimmte Speisen, Getränke und Nahrungsergänzungsmittel.

Angesichts der meist begrenzten therapeutischen Optionen bei CP/CPPS könnten Empfehlungen zur Berücksichtigung der Nahrungssensitivität für die Behandlung der Patienten nutzvoll sein.

den Stoffen mit einem lindernden Effekt gehörten Docusat-Natrium, Psyllium, Wasser und Polycarbophil.

Die Männer mit zugleich diagnostischen Kriterien für IC/PBS wiesen hinsichtlich der am meisten Verdruss bereitenden Nahrungsstoffe keine signifikanten Unterschiede zu den anderen CP/CPPS-Patienten auf. Als günstig wurden Calcium-Glycerophosphat, gefolgt von Backnatron und fettarmer Milch beurteilt. Red. ◀

Herati AS, Shorter B, Srinivasan AK, et al. 2013. Effects of food and beverages on the symptoms of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *Urology* 6:1376-1380.

Samenqualität bei Koinfektion mit HPV und *Chlamydia trachomatis*

Durch die sexuell übertragene Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV) und/oder *Chlamydia trachomatis* entstehen weltweit beträchtliche Morbiditätsrisiken und sozioökonomische Probleme. Bei Männern verursacht insbesondere *C. trachomatis* eine symptomatische Infektion des Genitaltrakts mit deutlichen Fertilitätsstörungen. Bei jungen heterosexuellen Männern, die unter Symptomen im Zusammenhang mit Chlamydien-verursachter Prostatitis litten, wurde aktuell untersucht, inwieweit sich die Koinfektion mit HPV auf die Konzentration, die Motilität und die Morphologie der Spermien auswirkt.

Bei chronischer Prostatitis aufgrund einer Infektion mit *C. trachomatis* wurde die Beeinträchtigung der männlichen Fertilität wohl aufgrund einer immunvermittelten Schädigung der Keimzellen festgestellt. Das Vorkommen von HPV im Samen wurde mit verminderter Spermienmotilität in Verbindung gebracht.

In einem italienischen STD (sexuell übertragbare Krankheiten)-Zentrum wurden Patienten mit prostatistischen Beschwerden aufgrund einer *C. trachomatis*-Infektion rekrutiert. Bei den Männern wurden Tests auf HPV und Samenanalysen durchgeführt. Die Sa-

menvariablen wurden bei den Teilnehmern mit und ohne HPV-Koinfektion verglichen.

Bei 1 003 Patienten wurde im Genitaltrakt eine Infektion mit *C. trachomatis* nachgewiesen. In 287 dieser Fälle lag zudem eine Koinfektion mit HPV vor. Als häufigste HPV-Genotypen wurden 6, 11, 16 und 26 identifiziert.

Die Koinfektion mit HPV hatte keinen Einfluss auf das Ejakulatvolumen und den -pH. Hingegen war der Anteil motiler Spermien bei Koinfektion mit HPV und *C. trachomatis* mit 44 % deutlich geringer als bei Infektion mit *C. trachomatis* allein (58 %). Gleiches galt für

Bei Männern mit *Chlamydia-trachomatis*-Infektion und Prostatitis-bedingten Symptomen beeinflusste die Koinfektion mit HPV die Spermienmotilität und die Spermienmorphologie negativ.

Anhand der WHO-Schwellenwerte ergab sich bei Koinfektion mit *C. trachomatis* und HPV ein höherer Anteil an Männern mit Subfertilität als bei Männern mit alleiniger *Chlamydia-trachomatis*-Infektion.

den Prozentsatz der Spermien mit normaler Morphologie (30 % vs. 41 %). Bei den HPV-positiven Patienten hatte keiner der HPV-Genotypen einen signifikant negativen Einfluss auf die Samenparameter. Red. ◀

Cai T, Wagenlehner FME, Mondaini N, et al. 2014. Effect of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis co-infection on sperm quality in young

Inhibin B prädiktiv für langfristige Azoospermie nach Hodenkrebstherapie

Hodenkrebs ist die häufigste Krebserkrankung bei Männern in der reproduktiven Lebensphase. Insofern gilt Azoospermie nach der Tumorbehandlung als eine gravierende Nebenwirkung. In diesem Zusammenhang wurde in einer Registerstudie bei Männern mit Ejakulat nach unilateraler Orchiektomie mögliche Prädiktoren einer Langzeit-Azoospermie untersucht.

Inhibin B reguliert die Bildung/Freisetzung des Follikel-stimulierenden Hormons über einen negativen Feedback-Mechanismus und ist ein Marker der Spermatogenese. Nicht nachweisbare Spiegel an Inhibin B sind mit dem Ausbleiben der Spermatogenese oder einem Spermatogenese-arrest assoziiert. Diese Fakten deuten darauf hin, dass Inhibin B als prädiktiver Faktor für Azoospermie nach Hodenkrebstherapie geeignet sein könnte.

Von 217 Hodenkrebs-Patienten lieferten 119 Ejakulate und Blutproben nach der

Orchiektomie aber noch vor der Fortsetzung der Behandlung (T_0). Bei 117 dieser Männer lagen Spermien vor, so dass longitudinale Daten ermittelt werden konnten. In der gesamten Kohorte wurden weitere Ejakulate und Blutproben zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Behandlung (T_x ; $x=6, 12, 24$ bzw. 36-60 Monate) analysiert.

Die Spiegel an Inhibin B im Serum zu den Zeitpunkten T_6 , T_{12} und T_{24} waren alle Prädiktoren für Azoospermie zum Zeitpunkt T_{36} . Die Sensitivität erreichte mit dem jeweils geeignetsten Schwel-

Alle Männer, die während Orchiektomie und Weiterbehandlung Spermien im Ejakulat hatten und deren Inhibin B ein Jahr nach der Behandlung >56 ng/l betrug, wiesen drei Jahre nach der Behandlung keine Azoospermie auf.

Damit kann die Konzentration an Inhibin B im Serum zwölf Monate nach beendeter Therapie beim Follow-up von geheilten Hodenkrebs-Patienten herangezogen werden, um diejenigen zu identifizieren, bei denen nach weiteren zwei Jahren auch noch Azoospermie besteht.

lenwert (49,7, 55,9 bzw. 97,8 ng/l) bei unterschiedlicher Spezifität durchweg 100 %. Beurteilt nach Spezifität und

positiv prädiktivem Wert war Inhibin B bei T₁₂ der zuverlässigste Prädiktor für Azoospermie bei T₃₆.

Unter den 117 Patienten mit longitudinalen Daten hatten sechs zum Zeitpunkt T₁₂ eine Azoospermie. Sie waren alle bei T₃₆ weiterhin azoospermisch. In der Gesamtkohorte befanden sich zwei Patienten mit Azoospermie bei T₁₂, de-

ren Spermienproduktion jedoch bis T₃₆ wieder hergestellt war. In beiden Fällen lag die Inhibin-B-Konzentration zu T₁₂ <14 ng/l.

Die Häufigkeit von Azoospermie in der Gesamtkohorte betrug bei T₃₆₋₆₀ 7,8 %. Verglichen mit Patienten, die lediglich überwacht wurden, hatten Patienten mit >4 Chemotherapiezyklen oder ≥4 Zy-

klen Chemotherapie plus Bestrahlung ein deutlich erhöhtes Risiko für Langzeit-Azoospermie (63 % versus 4,4 % bei Überwachung). *Red. ◀*

Isaksson S, Eberhard J, Ståhl O, et al. 2014. Inhibin B concentration is predictive for long-term azoospermia in men treated for testicular cancer. *Andrology* 2:252-258.

Erektile Dysfunktion Kombinierte Behandlung von Testosteron und Vardenafil bei Patienten, die auf Testosteron-Therapie alleine nicht ansprechen

Bei älteren Männern wird zunehmend ein Zusammenhang zwischen erhöhtem Risiko für erektile Dysfunktion (ED) und dem im Alter vielfach sinkenden Testosteronspiegel gesehen. Patienten mit ED weisen dann auch häufig einen deutlichen Testosteronmangel auf und haben typische Symptome eines Hypogonadismus. In solchen Fällen ist der Testosteronausgleich indiziert, der alleine oder in Kombination mit einem Phosphodiesterase-5 (PDE5)-Hemmer geeignet sein kann, die erektile Funktion wieder herzustellen. In einer Beobachtungsstudie wurde zur Behandlung von ED bei hypogonadalen Männern, die auf Testosteronausgleich alleine nicht angesprochen hatten, die Effektivität einer Kombinationstherapie mit lang wirksamem Testosteron-Undecanoat 1000 mg und Vardenafil untersucht.

Eine Testosterontherapie kann geeignet sein, bei ED-Patienten, die auf die Therapie mit einem PDE5-Hemmer nicht ansprechen, die ED-Therapie zu ergänzen und zum Erfolg zu führen. Bei Patienten mit neu diagnostizierter ED sollte immer auch auf einen Testosteronmangel getestet werden.

In der prospektiven, longitudinalen Beobachtungsstudie wurde hypogonadalen ED-Patienten mit Testosteron-Undecanoat 1000 mg (Nebido®) in Intervallen von drei Monaten intramuskulär injiziert. Im Mittel wurde über acht Monate nachverfolgt. Teilnehmer, deren erektile Funktion sich nicht hinreichend besserte, konnten nach Beendigung der Testosteron-Monotherapie für vier bis sechs Wochen mit der Kombination Testosteron plus Vardenafil (Levitra®) weiter behandelt werden. Die Scores der Erectile Function Domain des International Index of Erectile Function (IIEF-EF Fragen 1-5+15) wie auch die Scores der Partnerbefra-

gung wurden zu Baseline nach Beendigung der Testosteron-Monotherapie und nach Beendigung der Kombinationstherapie verglichen.

Das mittlere Alter der Patienten betrug 65,1±6,7 Jahre. Ihr mittlerer Testosteronspiegel lag bei 2,2±0,5 ng/ml. Bei 14 % der Studienpopulation wurde eine moderate ED diagnostiziert, während bei 86 % die ED mit einem mittleren IIEF-EF (Frage 1-5+15) Score 7,2±3,1 als schwer eingestuft wurde.

Von 122 Männern sprachen 66 (54 %) innerhalb von drei Monaten gut auf die Testosteron-Monotherapie an. Sie gaben an, häufiger nächtliche und Morgenerektionen zu registrieren. Ihr IIEF-EF Score erhöhte sich um >13. Nach acht Monaten waren es 71 (58 %). Sie wurden als Responder klassifiziert. Bei ihnen lag der mittlere IIEF-EF Score bei 25. Einundfünfzig Männer (42 %) sprachen nicht zufriedenstellend auf Testosteron alleine an (Non-Responder; IIEF-EF Score

Bei hypogonadalen ED-Patienten, deren Erektionsschwäche mit Testosteron alleine nicht behoben wurde, erwies sich die Kombinationstherapie mit Testosteron und Vardenafil als effektiv und sicher.

Als Ergebnis der Studie wird insbesondere deutlich, dass die Androgen-Ausgleichstherapie mit lang wirksamem Testosteron-Undecanoat bei einem Großteil hypogonadaler ED-Patienten geeignet ist, die erektile Funktion zufriedenstellend wiederherzustellen.

<17). Ihre Partnerinnen bewerteten die Zufriedenheit mit der erektilen Funktion als ungenügend. Das sexuelle Verlangen steigerte sich nach Testosteronausgleich sowohl bei den Respondern als auch bei den Non-Respondern.

Von den Non-Respondern akzeptierten 34 die zusätzliche Einnahme von 20 mg Vardenafil nach Bedarf. Dreißig von ihnen sprachen gut auf die Kombinationstherapie an. Der IIEF-EF Score stieg von 12±2 auf 24±4. Die Patienten berichteten auch von spontan wieder aufgetretenen nächtlichen und morgendlichen Erektionen. Die Partnerinnen bewerteten die sexuelle Befriedigung als deutlich verbessert. *Red. ◀*

Yassin D-J, Yassin AA, Hammerer PG, 2014. Combined testosterone and vardenafil treatment for restoring erectile function in hypogonadal patients who failed to respond to testosterone therapy alone. *J Sex Med* 11:543-552.

„Optimale“ Testosteronspiegel mit niedriger Mortalitätsrate assoziiert

In epidemiologischen Untersuchungen war wiederholt ein niedriger Spiegel an gesamttem und freiem Testosteron mit erhöhter Mortalität in Zusammenhang gebracht worden. Diese Verbindung wurde in einer Metaanalyse aus 12 qualifizierten Studien bestätigt. Dabei zeigte sich allerdings eine beträchtliche Heterogenität der Ergebnisse in den einzelnen Studienkohorten, die sicher auch auf den der jeweiligen Population zugrunde liegenden Gesundheitszustand zurückzuführen ist [1]. Aktuelle Befunde zeigen darüber hinaus, dass sowohl die Gesamtmortalität als auch die Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Ursachen bei schwerem Late-onset-Hypogonadismus (LOH) und Vorliegen sexueller Symptome wesentlich erhöht ist [2]. Ferner wurden in einer australischen Studie Zusammenhänge zwischen Testosteron-, Dihydrotestosteron (DHT)- wie auch Estradiolspiegeln und der Gesamtsterblichkeit sowie der Sterblichkeit aufgrund ischämischer Herzkrankheit analysiert [3].

Die australischen Teilnehmer waren im eigenen Haushalt lebende Männer im Alter von 70 bis 89 Jahren aus der Gegend von Perth, Westaustralien. Bei ihnen wurden zwischen 2001 und 2004 Plasma-Testosteron, -DHT und -Estradiol mittels Flüssigkeitschromatographie-Tandemmassenspektrometrie (LC-MS/MS) in am Morgen gesammelten Blutproben bestimmt.

Die Analyse basiert auf den Daten von 3 690 Männern, die median 7,1 Jahre nachbeobachtet wurden. In dieser Zeit verstarben 794 der Männer (26,4 %). Die kumulative Mortalität in der Kohorte war bei den Männern mit einem Spiegel an Gesamttestosteron in der untersten Quartile am höchsten. Die geringste Mortalität wurde bei einem Testosteronspiegel in der dritten Quartile registriert (Abb. 1). Gleiches galt für die Spiegel an freiem Testosteron

(Abb. 2) und DHT. Männer mit einem Estradiolspiegel in der obersten Quartile hatten das geringste Risiko zu sterben.

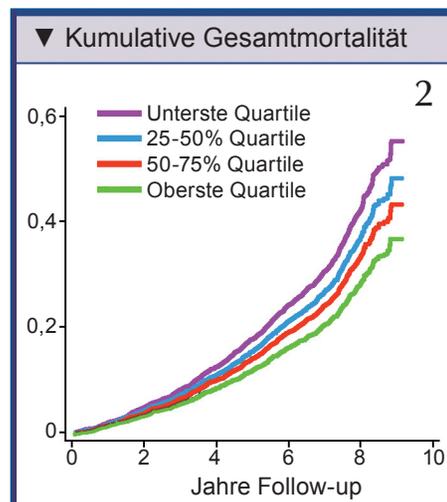
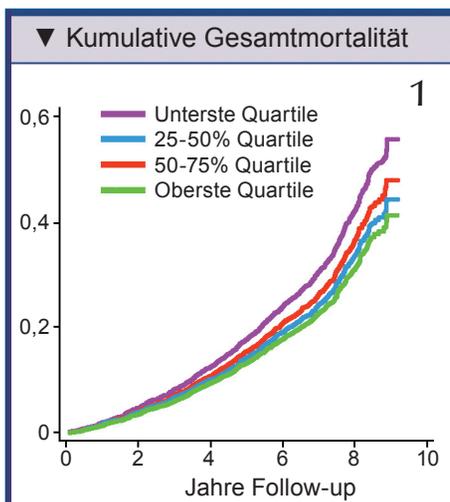
Die Abhängigkeit der Mortalität von den Spiegel an Gesamttestosteron, freiem Testosteron und DHT zeigte oberhalb der 75. Perzentile deutlich weiter aufgefächerte Konfidenzintervalle. Die Assoziation für Gesamttestosteron erwies sich als U-förmig und nicht als linear. Um auszuschließen, dass die Abhängigkeit durch Ausreißer nach unten und oben bewirkt sein kann, wurde die Analyse unter Auslassung der tiefsten und höchsten 1% der Testosteronwerte wiederholt. Auch dabei lag die Mortalität bei den Männern in der dritten Quartile der Testosteronspiegel signifikant unter der in der untersten Quartile. Gegenüber der zweiten und der obersten Quartile wurde keine Signifikanz erreicht.

Ein als 'optimal' deklarierter Bereich des Serum-Testosteronspiegels zwischen 9,8 bis 15,8 nmol/l erwies sich bei älteren Männern als stabiler und von anderen Risikofaktoren unabhängiger Prädiktor für längeres Überleben.

Die Assoziation von Gesamt- und freiem Testosteron mit der Mortalität aufgrund ischämischer Herzkrankheit glich der mit der Gesamtmortalität. Beim DHT waren hingegen die Spiegel in der höchsten Quartile mit einer verringerten Sterblichkeit an ischämischer Herzkrankheit assoziiert.

Für die Beantwortung der zentralen Frage, inwieweit ein Testosteronausgleich geeignet sein kann, das Mortalitätsrisiko zu senken, gibt es trotz einiger darauf hindeutenden Ergebnisse, noch keine ausreichend gefestigte Datenlage. In einer nicht randomisierten Studie hatten Männer mit niedrigen Testosteronspiegeln eine geringere Mortalitätsrate, wenn sie mit Testosteron substituiert wurden als diejenigen, die nicht substituiert wurden [4]. Eine randomisierte Studie zur Testosterontherapie mit dem Endpunkt Mortalität ließe sich schwer über einen ausgedehnten Zeitraum mit hinreichender statistischer Power bewerkstelligen. Zunächst steht daher die nähere Beleuchtung der Verbindung von Testosteron sowie seiner Metaboliten Dihydrotestosteron (DHT) und Estradiol mit Mortalität im Vordergrund.

Red. ◀



[1] Araujo AB, Dixon JM, Suarez EA, et al. 2011. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 3007-3019.

[2] Pye SR, Huhtaniemi IT, Finn JD, et al. 2014. Late-onset hypogonadism and mortality in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 99:1357-1366.

[3] Yeap BB, Alfonso H, Chubb SA, et al. 2014. In older men an optimal plasma testosterone is associated with reduced all-cause mortality and higher dihydrotestosterone with reduced ischemic heart disease mortality, while estradiol levels do not predict mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 99:E9-E18.

[4] Shores MM, Smith NL, Forsberg, et al. 2012. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2050-2058.

Höhere Testosteronspiegel bei Männern mit Kindern im Haus

Aus der Evolutionstheorie lässt sich ableiten, dass der Testosteronspiegel bei Männern nach eingetretener Vaterschaft abnehmen sollte. Das wird im Wesentlichen damit begründet, dass dann Aufzucht und Erziehung in Kooperation mit der Mutter im Vordergrund stehen. Diese Hypothese wurde anhand von Daten amerikanischer Armee-Veteranen aus der Vietnam Experience Study (VES) überprüft.

Der Testosteronspiegel eines Mannes steht bekanntermaßen mit demographischen Familienmerkmalen im Zusammenhang. Er ist bei verheirateten Männern niedriger als bei geschiedenen oder denen, die nie verheiratet waren. Daten zum Testosteronspiegel von Männern nach eingetretener Vaterschaft sind nicht übereinstimmend. Unter anderem soll der Zusammenhang zwischen väterlichem Testosteronspiegel und der Anzahl der Kinder vom Ausbildungsstand des Vaters abhängen.



Aus der VES standen Untersuchungsergebnisse von 4 462 ehemaligen Armee-Angehörigen (Mannschaften und Unteroffiziere 30 bis 48 Jahre alt) zur Verfügung, von denen die verwitweten Männer (n = 22) nicht berücksichtigt wurden. Von den Studienteilnehmern waren 3 289 Männer verheiratet, 768 geschieden und 383 hatten nie geheiratet. Die Testosteronspiegel in den drei

Gruppen betragen im Mittel $6,6 \pm 2,2$, $7,6 \pm 2,7$ bzw. $7,2 \pm 2,4$ ng/ml. Bei den jüngeren verheirateten Männern (30-35 Jahre) stieg der Testosteronspiegel mit den ersten beiden Kindern sukzessive an. Der leichte Abfall des mittleren Testosteronspiegels mit zunehmender Kinderzahl bei den 36- bis 39-jährigen Vätern war statistisch nicht signifikant. In der Gruppe der ältesten untersuchten Männer lag der mittlere Testosteronspiegel mit Kindern im Haus höher als bei den kinderlosen Ehemännern (**Abb.**).

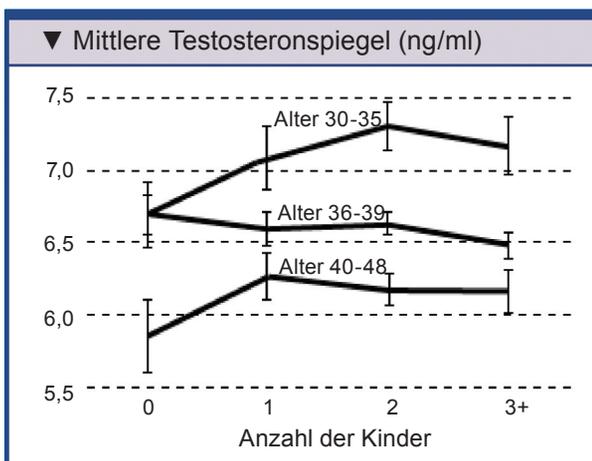
Gestützt auf die Ergebnisse bei mehr als 4 400 ehemaligen Armeeangehörigen ergibt sich bei jungen Ehemännern ein deutlicher Anstieg des Testosteronspiegels, wenn Kinder im Haus sind.

Das Ergebnis widerspricht Folgerungen aus der Evolutionstheorie, dass der Testosteronspiegel eines Mannes nach eingetretener Vaterschaft bei im Vordergrund stehender Kindererziehung abnimmt. Auch die erweiterte Theorie, wonach der Testosteronspiegel bei höher gebildeten Vätern sinken und bei weniger ausgebildeten Vätern ansteigen sollte, erwies sich als nicht zutreffend.

Bei den jüngeren verheirateten Männern (30-35 Jahre) stieg der Testosteronspiegel mit den ersten beiden Kindern sukzessive an. Der leichte Abfall des mittleren Testosteronspiegels mit zunehmender Kinderzahl bei den 36- bis 39-jährigen Vätern war statistisch nicht signifikant. In der Gruppe der ältesten untersuchten Männer lag der mittlere Testosteronspiegel mit Kindern im Haus höher als bei den kinderlosen Ehemännern (**Abb.**).

Eine parallele Analyse der verheirateten Männer gesondert nach hohem und niedrigerem Ausbildungsstand ergab keine signifikante Abhängigkeit des Testosteronspiegels bei wachsender Kinderzahl vom Bildungsniveau. *Red. ◀*

Mazur A, 2014. Testosterone of young husbands rises with children in the home. *Andrology* 2:125-129.



Anzeige



Eine gute Homepage ist heute im Marketing unverzichtbar, aber auch eine gefährliche Rechtsfalle!

Achtung: Pflichtangaben und Links!

Die Homepage von Ärzten kann mühelos durch Wettbewerbsvereine und Konkurrenten kontrolliert werden. Dabei scheinen fehlende Pflichtangaben nach veränderter Rechtslage ein beliebtes Betätigungsfeld zu sein.

Pflichtangaben nach dem Telemediengesetz

Das Impressum muss alle erforderlichen Daten nach § 5 Telemediengesetz (TMG) enthalten (www.gesetze-im-internet.de/tmg/index.html). Empfehlenswert ist, sorgfältig Punkt für Punkt die Angaben zu prüfen und das Impressum – soweit erforderlich – zu ergänzen.

Rundfunkstaatsvertrag

Im Impressum sollte ein inhaltlich Verantwortlicher für selbst verfasste Texte angegeben werden. Diese selbst verfassten Texte kann man als journalistisch-redaktionelle Angebote im Sinne von § 55 Abs. 2 Rundfunkstaatsvertrag (RStV) werten und dann muss ein für den Inhalt Verantwortlicher genannt werden.

Datenschutzerklärung

Eine Datenschutzerklärung nach § 13 TMG ist erforderlich und muss erkennbar und leicht zu erreichen sein.

Sie kann mit dem Impressum verbunden sein. Es muss aber sichergestellt sein, dass die Datenschutzerklärung direkt erreichbar ist. Der aufklärende Hinweis wird bestimmt durch die Möglichkeiten der Nutzer und der Auswertung gesammelter Daten.

Die eigene Homepage mit „Links“ bereichern?

Auch bei Homepages von Ärzten werden zunehmend gerne Links („Hyperlinks“) gesetzt, z.B. auf Seiten kooperierender Ärzte, Kliniken oder Verbände. Man erhofft sich so eine „verlängerte Homepage“. Doch wie sieht es mit der Haftung des Betreibers der Homepage aus, der die Links setzt?

Haftung im Internet nach §§ 7 bis 10 TMG

Die „Haftung im Internet“ bestimmt sich für Betreiber von Homepages nach dem Telemediengesetz (TMG). Maßgeblich sind die §§ 7 bis 10 TMG. In der Zwischenzeit gibt es seit gut 15 Jahren eine Fülle von Rechtsprechung zur „Haftung im Internet“, die sich jedoch gerade, was die Haftung für Links und Freizeichnungsmöglichkeiten angeht, teilweise widerspricht, jedenfalls keiner einheitlichen Linie folgt. „Haftung im Internet lässt sich vereinfacht in Haftung für eigene und für fremde Inhalte unterscheiden. Für eigene Inhalte haftet man nach

§ 7 Abs. 1 TMG nach den allgemeinen Gesetzen. Dies gilt auch für zu eigen gemachte Inhalte, das heißt für im Ausgangspunkt fremde Inhalte, die in die eigenen Aussagen dergestalt einbezogen werden, dass sie objektiv als eine Aussage des Einbeziehenden erscheinen. Die Haftung für fremde Inhalte ist durch die „HaftungsfILTER“ der §§ 8 bis 10 TMG zum Schutz bestimmter, eher auf einem technischen Kontakt zu fremden Informationen beruhenden Provider-tätigkeiten geprägt, die die Haftung nach den allgemeinen Vorschriften des Zivil- oder Strafrechts voraussetzen“ (Schmidl, IT-Recht von A-Z, 2. Auflage, München 2014, Stichwort „Haftung im Internet“).

Haftung für fremde Inhalte

Bei der Haftung für fremde Inhalte über Hyperlinks („Links“) ist die Art der Datenübernahme, ihr Zweck und die konkrete Präsentation der fremden Inhalte durch den Übernehmenden, wie sie sich aus der Gesamtschau der Website für einen objektiveren Betrachter ergibt, entscheidend (Köhler/Arndt/Fetzer, Recht im Internet, 7. Auflage, München 2011, Rdnr. 757). Im Zweifel muss davon ausgegangen werden, dass eine Haftung für Inhalte der „verlinkten“ Website anzunehmen ist. Die Folge ist dann, dass auch der den Link setzende Betreiber der Homepage wegen rechtswidriger Inhalte der „verlinkten“ Website (kos-

tenintensiv) wettbewerbsrechtlich abgemahnt werden kann.

Und wenn Ihre Homepage doch abgemahnt wird?

Mancher Arzt hat schon, einfach, um die Sache vom Tisch zu bekommen, das vorbereitete Formular unterzeichnet und dem abmahnenden Verband die Kosten gezahlt. Doch Vorsicht: Die abgegebene Unterlassungserklärung ist auch dann rechtlich bindend, wenn die Abmahnung überhaupt nicht berechtigt war. Am besten gehen Sie bei der Prüfung einer Abmahnung nach bestimmten Regeln vor, wobei sich der Rat eines fachkundigen Rechtsanwaltes nicht immer ersparen lässt.

1. Regel: Abmahnung ernst nehmen und Fristen beachten

Wer Abmahnungen ignoriert, riskiert die Einstweilige Verfügung des Landgerichts. Im Wettbewerbsrecht müssen schnelle Entscheidungen getroffen werden, weshalb Sie sofort handeln müssen.

2. Regel: Formalien in Ordnung?

Wer abmahnt, muss hierzu auch berechtigt sein. Die Gerichte haben hierzu Kriterien anhand des Gesetzes aufgestellt. Im Allgemeinen kann davon ausgegangen werden, dass Wettbewerbsvereine, die sich im Gesundheitswesen engagieren, und Heilpraktiker, die um gleiche Patienten konkurrieren, die Legitimation zur Abmahnung besitzen.

3. Regel: Ist ein möglicher Anspruch verjährt?

Nach § 11 Gesetz gegen den unlau-

teren Wettbewerb (UWG) gilt eine sechsmonatige Verjährungsfrist.

4. Regel: Ist die Website rechtlich zu beanstanden?

Neben der ärztlichen Berufsordnung, die wettbewerbsrechtlich auch relevant ist, enthält das Heilmittelwerbegesetz (www.gesetze-im-internet.de/heilmwergb/) für Ärzte viele Regeln, obwohl das Gesetz 2012 deutlich liberalisiert wurde. Letztlich kann nur eine fachkundige Beurteilung und Beratung klären, ob alle Vorwürfe gerechtfertigt sind. Nachfolgend zwei beispielhafte Verstöße aus der anwaltlichen Beratungspraxis:

- Behauptung einer nicht vorhandenen Alleinstellung, z.B. www.naturheilkundealtendorf.de (Verstoß gegen das Verbot der Irreführung nach § 5 UWG).
- Behauptung, ein Behandlungserfolg sei sicher zu erwarten, z.B. „Rückenbeschwerden? Wir haben die richtigen Methoden für Sie, die wirklich helfen“ (Verstoß gegen § 3 Nr. 2. a. HWG).

5. Regel: Folgen bedenken

Die Kosten einer Abmahnung durch einen Wettbewerbsverein liegen bei etwa 180,00 Euro. Ein Arzt kann einen Rechtsanwalt mit der Abmahnung beauftragen, dessen Kosten manchmal viel zu hoch angesetzt werden. Bei der Unterzeichnung der Unterlassungserklärung ist das besondere Problem das mitabgegebene Vertragsstrafversprechen. Meistens müssen 5.100,00 Euro gezahlt werden, wenn gegen die Unterlassungserklärung verstoßen wird. Man muss also schon genau erwägen, welche nachteiligen Folgen für das Praxismarketing sich ergeben können, wenn eine unberechtigte Unterlassungserklärung unterzeichnet wird.

6. Regel: Die Unterlassung gilt für alle Werbeformen

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

Fazit

Am besten ist eine wirksame Prophylaxe: Ihre Website sollte soweit wie möglich mit den rechtlichen Regeln übereinstimmen. Ob man Links für eine effektive Homepage wirklich benötigt, muss jeder Betreiber letztlich selbst entscheiden. Auch mit Haftungsfreizeichnung „Disclaimer“ bleiben rechtliche Risiken bestehen, weshalb manche Ärzte konsequent jeden Link ablehnen. Wenn Sie mit einer Abmahnung konfrontiert werden, nehmen Sie diese so wichtig wie einen Steuerbescheid und handeln sofort. Bei eindeutigen Rechtsverstößen muss die Unterlassungserklärung abgegeben und Ihre Werbung geändert werden. Empörung führt nicht weiter; sie kann teuer zu stehen kommen. ◀

Dr. jur. Frank A. Stebner, Salzgitter

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



5. Akademie Knochen und Akademie Osteoonkologische Aspekte des Prostatakarzinoms

Im Mittelpunkt der diesjährigen Akademie Knochen und Krebs standen osteoonkologische Aspekte des Prostatakarzinoms unter Berücksichtigung der Radionuklidtherapie mit Radium-223-dichlorid sowie der supportiven Behandlung mit dem RANK-Ligandinhibitor Denosumab. Das fortgeschrittene Prostatakarzinom sollte als eine Erkrankung des Knochens betrachtet werden, lautete die Meinung der teilnehmenden Experten. Sie waren sich einig, dass aus der interdisziplinären, osteoonkologischen Zusammenarbeit Behandlungsstrategien entstehen können, die dem Wohl und der Lebensqualität der Patienten dienen.

Mehr Lebensqualität mit Denosumab

Im Spätstadium der Prostatakrebs-Erkrankung treten Metastasen vorzugsweise an Knochen und den Lymphknoten auf. Der Erfolg von Krebstherapien hinsichtlich Lebensqualität und Gesamtüberleben wird oftmals durch mit der Metastasierung einhergehende Knochenkomplikationen (skelettbezogene Komplikationen, SRE) wie pathologische Frakturen, Bestrahlung des Knochens, Rückenmarkskompression oder operative Eingriffe am Knochen erheblich verschlechtert. Aus diesem Grund muss es das primäre Ziel einer effizienten Supportivtherapie sein, das Auftreten von Knochenkomplikationen zu verzögern, betonte in seinem Vortrag Dr. Tilman Todenhöfer (Tübingen).

Bei der Behandlung von Knochenmetastasen hat sich RANK-Ligandinhibitor Denosumab (Xgeva®) als besonders effektiv erwiesen. Durch seine Bindung an RANK-Ligand wird die Bildung, die Funktion und das Überleben knochenresorbierender Osteoklasten gehemmt und auf molekularer Ebene dem Knochenabbau entgegen gewirkt. Durch das einzigartige Wirkprinzip kann Denosumab den Knochenabbau, damit einhergehende tumorfördernde Wachstumsfaktoren sowie Tumorwachstum stoppen und so das Auftreten von Knochenmetastasen verzögern.

Frühzeitig gegen SRE

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Denosumab wurde in drei großen, randomisier-

ten und doppelblinden klinischen Studien bei mehr als 5 700 Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren oder multiplem Myelom geprüft. In einer Phase-III-Studie mit 1 901 Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC) konnte gezeigt werden, dass das Risiko einer ersten und folgender Knochenkomplikationen bei Behandlung mit Denosumab gegenüber Zoledronsäure signifikant um 18 % sank. In der integrierten Analyse aller drei Studien verlängerte sich die Zeit bis zum Auftreten erster Knochenkomplikationen unter Denosumab vs. Zoledronsäure um 8,2 Monate. Auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens profitieren Patienten von einer Behandlung mit Denosumab: In einer Subgruppenanalyse einer Studie mit Lungenkarzinom-Patienten, die bereits Knochenmetastasen entwickelt haben, hat das Gesamtüberleben durchschnittlich um 1,2 Monate verlängert. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung eines frühzeitigen Einsatzes von Denosumab bereits ab erstmaligem Nachweis von Knochenmetastasen. Die dadurch erzielte Verzögerung von Knochenkomplikationen und -schmerzen ist ein entscheidender Aspekt für den Erhalt der Lebensqualität der Patienten, resümierte Todenhöfer.

Mit Radium-223-dichlorid gezielt gegen Knochenmetastasen

Bei über 90 % der Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) lassen sich radiologisch Knochenmetastasen nachweisen. Hierbei kommt es durch neu gebildetes Knochengewebe mit geringer Stabilität zu Schmerzen und Knochenfrakturen. Darin liegt die Hauptursache für Morbidität und Mortalität bei Patienten mit mCRPC.

Zur Behandlung von Patienten mit CRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen steht seit kurzen das neue Radiopharmazeutikum Radium-223-dichlorid (Xofigo®) zur Verfügung. Als Calciumanalogon wird das Radionuklid in das Hydroxylapatitgitter neu gebildeter Knochensubstanz innerhalb von Knochenmetastasen eingebaut und mittels seiner

Alphastrahlung zu Doppelstrangbrüchen in der Tumorzell-DNA führt. Der hohe lineare Energietransfer und die geringe Reichweite der Alpha-Strahlung von Xofigo® bewirken einen starken zytotoxischen Effekt, erläuterte Prof. Dr. Kurt Miller (Berlin) den Wirkmechanismus des Radionuklids.

Überlebensvorteil und signifikante Verzögerung symptomatischer skelettaler Ereignisse

In der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie ALSYMPCA ergab sich für Radium-223-dichlorid ein Überlebensvorteil von 3,6 Monaten (14,9 Monate vs. 11,3 Monate unter Placebo). Die Zeit bis zum Auftreten eines ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignisses (SSE) verlängerte sich bei Behandlung mit Radium-223-dichlorid gegenüber Placebo um 5,8 Monate. Deutliche Vorteile für Radium-223-dichlorid wurden insbesondere bei der Zeit bis zum Auftreten einer Rückenmarkskompression und der Notwendigkeit einer ersten externen Strahlentherapie registriert.

Bei Behandlung mit Radium-223-dichlorid plus bestem BSC ergibt sich für die Patienten ein erheblicher Nutzen durch erhaltene Lebensqualität und verlängerte Gesamtüberlebenszeit im Vergleich zu Placebo und BSC. Den Nutzen in der Praxis erläuterte Miller konkret durch den selektiv auf Knochenmetastasen ausgerichteten Wirkmechanismus des Radium-223-dichlorids, das neben dem signifikanten Überlebensvorteil auch ein günstiges Nebenwirkungsprofil aufweist. Das Profil der unerwünschten Ereignisse lag in der ALSYMPCA-Studie auf Placeboniveau (93 % Radium-223-dichlorid vs. 96 % Placebo). Die Inzidenz der in der Zulassungsstudie dokumentierten schweren unerwünschten Ereignisse lag mit 47 % unter dem Placebowert von 60 %.

Red. ◀

Quelle: MediaDialog "Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom: Eine osteoonkologische Betrachtung" - eine Kooperationsveranstaltung im Rahmen der 5. Akademie Knochen & Krebs am 21.03.2014 in München. Veranstalter: Amgen GmbH und Bayer Healthcare GmbH

Sport und Krebs: Körperliche Aktivität regt Tumorabwehr an

Positiver Effekt von körperlich anstrengender Aktivität auf das Immunsystem von Krebspatienten

Im Rahmen einer Studie bereiteten Wissenschaftler der Deutschen Sporthochschule Köln und der Uniklinik Köln im Centrum für Integrierte Onkologie CIO Köln/Bonn 15 Krebspatienten in der Nachsorge auf einen Halbmarathon vor und untersuchten vor und nach dem Lauf deren Immunstatus. Das Ergebnis: Intensive Ausdauerbelastung wirkt sich bei Krebspatienten positiv auf die körpereigene Tumorabwehr aus.

An der Kölner-Halbmarathon-Studie nahmen insgesamt 30 Probanden im Alter zwischen 40 und 67 Jahren teil: 15 Patienten mit Brust-, Darm- oder Prostatakrebs, deren Therapie mindestens ein Jahr zurück lag, und 15 gesunde Kontrollpersonen. Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse aus der Kölner-Studie zeigen, dass durch eine intensive Ausdauerbelastung die Voraussetzungen für die Erkennung der Tumorzellen des unspezifischen Immunsystems verbes-

sert werden. Dabei scheinen Tumorpatienten in der Nachsorge auf den Belastungsreiz (Halbmarathon) stärker anzusprechen als gesunde Kontrollprobanden, berichtete Prof. Dr. Wilhelm Bloch (Köln).

Wie reagiert das Immunsystem krebskranker Menschen auf körperliche Aktivität?

In bisherigen Studien konnte gezeigt werden, dass Bewegung Krebspatienten nicht schadet, sondern hilft und sich positiv auf den Krankheitsverlauf auswirkt. Das menschliche Immunsystem verfügt über Abwehrzellen, die in der Lage sind, Tumorzellen zu erkennen und abzutöten. Bislang konnte gezeigt werden, dass Kraft- und Ausdauertraining die tumorzellzerstörende Wirkung dieser Zellen steigern können und damit für eine verbesserte Immunantwort gegen entartete Zellen sorgen. Je ausdauerleistungsfähiger die Patienten sind, desto mehr Abwehrzellen bleiben im Blut verfügbar und stehen somit dem Organismus für die Tu-

morzellabwehr zur Verfügung. Im Hinblick auf die spezifische Immunabwehr gegen Tumorzellen lässt sich eine ähnliche Tendenz beobachten. Sowohl bei Patienten als auch bei Gesunden führt eine intensive Ausdauerbelastung zu einer Mobilisation von spezifischen T-Zellen. Die Mobilisation ist bei den Kontrollprobanden ausgeprägter als bei den Krebspatienten.

Fazit

Die spezifische Tumorabwehr wird bei Krebspatienten durch den Belastungsreiz aktiviert. Leistungsfähigere Krebspatienten sind besser gerüstet für den Kampf gegen das Wiederauftreten ihrer Erkrankung. Je ausdauer- und leistungsfähiger die Patienten sind, desto mehr Abwehrzellen bleiben im Blut und stehen somit dem Organismus für die Tumorzellabwehr zur Verfügung, betonte Bloch. ◀

Quelle: Pressekonferenz anlässlich des DKK am 19.02.2014 in Berlin.

PROBASE: Start der großen deutschen Studie zum Prostatakrebs-Screening

Auf dem Deutschen Krebskongress 2014 im Rahmen einer Pressekonferenz wurde die jetzt gestartete PROBASE-Studie vorgestellt. Ziel der Studie ist eine Optimierung des Prostatakrebs-Screenings mithilfe eines so genannten Basis-PSA-Werts. „Wir untersuchen, ob in Abhängigkeit von der Höhe eines einmalig bestimmten PSA-Werts ein risikoadaptiertes Vorgehen bei der Prostatakrebs-Vorsorge möglich ist“, erläuterte Studienleiter Prof. Dr. Peter Albers (Düsseldorf). Die Wissenschaftler wollen erstmalig das optimale Alter für die Bestimmung eines ersten Basis-PSA-Wertes und die genauen Intervalle weiterer Untersuchungen feststellen. Zukünftig soll ein spezielles, risikoadaptiertes PSA-Screening Männer, die ein hohes Risiko haben, in späteren Lebensjahren an Prostatakrebs zu erkranken, herausfiltern. Die

Betroffenen können dann engmaschig überwacht werden.

Um diese Hypothese zu überprüfen, schließen vier Studienzentren bundesweit (Universitätsklinikum Düsseldorf, Universitätsklinikum Heidelberg, Klinikum rechts der Isar der TU München, Medizinische Hochschule Hannover) über einen Zeitraum von fünf Jahren insgesamt 50 000 gesunde, 45-jährige Männer ein. Die Teilnehmer werden über die Einwohnermeldeämter nach dem Zufallsprinzip ausgewählt und von den Studienzentren eingeladen. Eine selbstständige Teilnahme ist nicht möglich, da dies die Studienergebnisse verfälschen könnte. Inzwischen wurden aus allen Zentren die Probanden zur Teilnahme eingeladen.

Die PROBASE-Studie (Risk-adapted prostate cancer early detection study based on a „baseline“ PSA value in young men – a

prospective multicenter randomized trial) ist aktuell die weltweit größte Studie ihrer Art. Sie soll dazu beitragen, unnötige Untersuchungen und Behandlungen zu vermeiden, die bei dem bisher üblichen, generellen PSA-Screening unvermeidbar sind. Dadurch könnten einerseits die Ängste und Belastungen der Männer verringert und andererseits die Kosten für das Gesundheitssystem reduziert werden.

Darüber hinaus erlaubt die PROBASE-Studie den Aufbau einer großen deutschen Biobank, mit der sich künftig zahlreiche weitere Fragen zum Prostatakarzinom erforschen lassen. Das Gesamtprojekt steht unter der Schirmherrschaft von Wolfgang Bosbach, MdB, und wird von der Deutschen Krebshilfe (DKH) gefördert. ◀

Weitere Informationen unter: www.probase.de

SWITCH-1: Die Sequenzen Sorafenib–Sunitinib versus Sunitinib–Sorafenib in der Behandlung des metastasierten Nierenzellkarzinoms

In der Therapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms (mRCC) werden heute zielgerichtete Substanzen mit gleichen oder unterschiedlichen Zielmolekülen häufig sequenziell eingesetzt. Hierzu zählen die Multikinase-Inhibitoren Sorafenib (So) und Sunitinib (Su), die beide zur Behandlung des fortgeschrittenen RCC zugelassen sind, und die wohl eine allenfalls geringe Kreuzresistenz aufweisen. Retrospektive Analysen deuteten darauf hin, dass die Sequenz So-Su zu längerem kombinierten progressionsfreien Überleben (PFS) führen könnte als Su-So [1-5]. Das wurde in SWITCH-1 bei Patienten mit fortgeschrittenem / metastasierten RCC überprüft [6].

Die multizentrische SWITCH-1-Studie wurde in Deutschland, Österreich und den Niederlanden durchgeführt. Die Patienten im So-Su-Arm erhielten sequenziell Sorafenib 400 mg zweimal täglich gefolgt von Sunitinib 50 mg einmal täglich (verabreicht in vierwöchentlichen Zyklen, zwei Wochen Therapiepa-

se) oder Sunitinib gefolgt von Sorafenib (Su-So) in den gleichen Dosierungen. Die Erstlinienbehandlung erfolgte jeweils bis zur Krankheitsprogression oder nicht tolerierter Toxizität.

Als Gesamt-PFS war die Zeitdauer von der Randomisierung bis zur bestätigten Progression oder dem Ableben während der Zweitlinienbehandlung definiert worden.

Die Mehrheit der insgesamt 365 randomisierten Patienten (96,7 %) erhielt die Erstlinienbehandlung, und 49,0 % setzten diese mit der Zweitlinientherapie fort. Im So-Su-Arm erreichten mehr Patienten die Zweitlinientherapie (56,6 %) als im Su-So-Arm (41,5 %) ($p < 0,01$).

Am 15. August 2013, dem Stichtag der Datenauswertung, war das Gesamt-PFS mit So-Su dem mit Su-So nicht überlegen (median 12,5 versus 14,9 Monate; **Abb. 1**). Auch das Gesamtüberleben (OS) war in beiden Behandlungsarmen mit 31,5 Monaten für So-Su gegenüber 30,2 Monaten mit Su-So vergleichbar (**Abb. 2**).

Das mediane Erstlinien-PFS betrug 5,9 Monate (So-Su) und 8,5 Monate (Su-So) (p für Überlegenheit = 0,92). Das objektive Ansprechen auf die Erstlinienbehandlung war in beiden Armen vergleichbar hoch und lag bei 31 % unter Sorafenib bzw. 29 % unter Sunitinib. Die jeweilige Rate der Krankheitskontrolle in der Erstlinie lag bei 69,5 % (Sorafenib) und 63,6 % (Sunitinib).

Patienten mit metastasiertem RCC profitieren sowohl von Sorafenib als auch von Sunitinib – unabhängig von der Behandlungssequenz. Beide Substanzen erwiesen sich hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens insgesamt als äquivalent.

Im So-Su-Arm erreichte ein größerer Anteil der Patienten die Zweitlinientherapie als im Su-So-Arm – 56,6 % versus 41,5 % ($p < 0,01$).

Kein Unterschied ergab sich im OS zwischen beiden Sequenzen. Bei So-Su war das OS numerisch höher (1 Monat).

Die Sicherheitsprofile entsprachen den Erwartungen und unterschieden sich für Sorafenib und Sunitinib.

Das Nebenwirkungsprofil der jeweiligen Substanzen entsprach den Erwartungen und unterschied sich qualitativ. Für Sorafenib wurden Diarrhoe sowie die Hand-Fuß-Reaktion und für Sunitinib Diarrhoe sowie Fatigue am häufigsten registriert. Bei den Parametern für Kardiotoxizität (LVEF und NT-proBNT) wurden keine Unterschiede registriert. Nebenwirkungen traten bei beiden Therapiesequenzen während der Zweitlinienbehandlung seltener als bei der Erstlinienbehandlung in Erscheinung.

Die Ergebnisse des Effektivitätsvergleichs von Sorafenib und Sunitinib aus SWITCH-1 bestätigen sich in den Registerdaten aus mehr als 100 deutschen onkologischen und urologischen Schwerpunktpraxen, in denen sich die Effektivität in der alltäglichen Praxis widerspiegelt. In einer Matched-Pair-Analyse ergaben sich für die Erstlinientherapie mit Sorafenib und Sunitinib offenbar gleiche Ergebnisse hinsichtlich PFS [7].

Red. ◀

[1] Porta C, et al. 2011. BJU Int. 108(8 Pt 2): E250-E257.

[2] Dudek AZ, et al. 2009. Cancer 115:61-67.

[3] Sablin MP, et al. 2009. J Urol 1 82:29-34.

[4] Eichelberg C, et al. 2008. Eur Urol 54:1373-1378.

[5] Dham A, Dudek AZ. 2007. J Clin Oncol 25 (suppl) abstr 5106.

[6] Michel M-S, et al. 2014. Genitourinary Cancer Symposium abstract 393.

[7] Goebell PJ, et al. 2014. J Clin Oncol 32:(suppl 4) abstr 429.

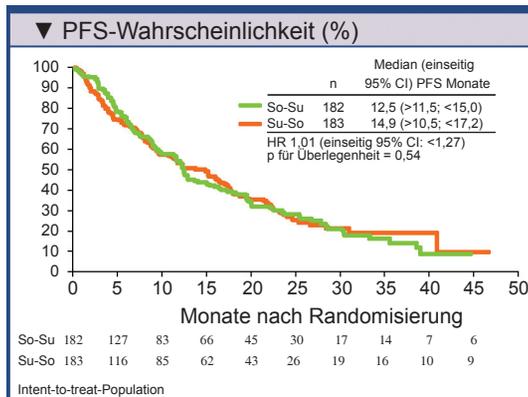


Abb. 1: Hinsichtlich des gesamten progressionsfreien Überlebens (tPFS) bestand zwischen So-Su und Su-So kein Unterschied. Beide Substanzen sind äquivalent.

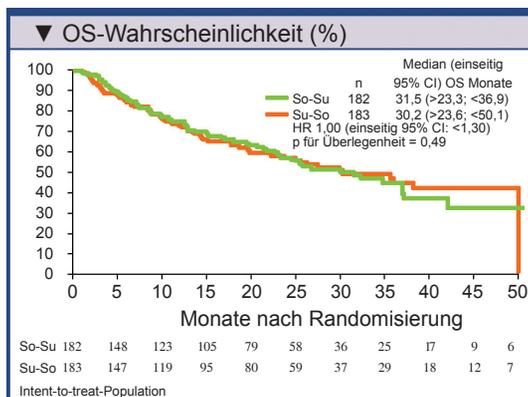


Abb. 2: Hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) bestand zwischen den beiden Sequenzen kein Unterschied. Bei So-Su war das OS numerisch höher (1 Monat).

Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom

Chemotherapie mit Cabazitaxel gehört rechtzeitig in den Therapieplan

Das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom (mCRPC) ist ein Chemotherapie-sensibler Tumor. Daher überleben Patienten am längsten, die im Rahmen ihrer Behandlung alle verfügbaren Therapieoptionen, inkl. Chemotherapie erhalten. Das muss bei der individuellen Therapieplanung für jeden Patienten berücksichtigt werden, erläuterte Dr. med. Burkhard Otremba (Weser-Ems) in einem Symposium anlässlich des Deutschen Krebskongresses in Berlin.

Nach Versagen der Androgendeprivationstherapie (ADT) stehen behandelnde Ärzte vor der Herausforderung, für den jeweiligen Patienten die optimale Therapiesequenz zu finden. Hierfür ist eine Therapiesequenz aus Chemotherapie und Androgenrezeptor(AR)-gerichteter Substanzen die Voraussetzung für den maximalen Überlebensvorteil bei bestmöglicher Lebensqualität, betonte Otremba. Da das Prostatakarzinom klonal eine heterogene Erkrankung ist [1], sprechen einige Tumore sehr gut auf anti-hormonelle Substanzen an – andere hingegen nicht. Letztere benötigen primär eine Chemotherapie.

Primäre Chemotherapie bei Schmerzsymptomatik und PSA >114 ng/ml

Tumorbedingte Beschwerden, speziell ein erhöhter Schmerzscore (BPI-SF 4-10), ein PSA-Wert >114 ng/ml sowie ein nur kurzes Ansprechen auf die vorangegangene primäre ADT (1-2 Jahre) sprechen für den frühzeitigen Einsatz der Chemotherapie nach ADT-Versagen [2, 3]. Klinisch haben diese Patienten häufig eine hohe Tumorlast mit viszeraler Metastasierung, eine aggressive Tumorbiologie mit kurzer PSA-Verdopplungszeit und/oder ein wenig differenziertes Karzinom mit hohem Gleason-Score (7 oder ≥8). Sie sprechen häufig nicht oder nicht adäquat auf die Androgenrezeptor (AR)-gerichteten Substanzen an und sollten nach Versagen der primären ADT auf die Chemotherapie mit Docetaxel umgestellt werden.

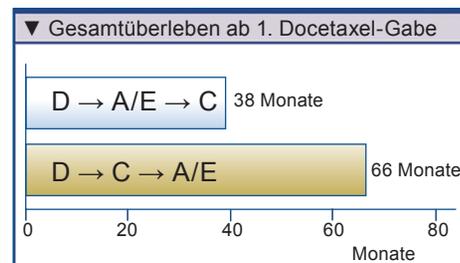
Nach Docetaxel-Versagen hat die Weiterbehandlung mit Cabazitaxel in der Regel prognostische Vorteile gegenüber der Weiterbehandlung mit einer AR-gerichteten Therapie. Beispielsweise betrug in einer US-amerikanischen Untersuchung bei 113 Patienten mit mCRPC der mediane Überlebensvorteil 6,4 Monate (Cabazitaxel: 18,2 vs. ADT: 11,8 Monate; HR: 0,12) [4].

Überlebensvorteil durch Überwindung der Docetaxel-Resistenz

Cabazitaxel ist aufgrund seines Wirkmechanismus in der Lage, eine Docetaxel-Resistenz zu überwinden, und hat besonders bei Patienten, die während oder weniger als drei Monate nach Docetaxel progredient geworden sind, eine gute Wirksamkeit. In der Zulassungsstudie TROPIC [5, 6] erreichte Cabazitaxel bei mit Docetaxel vorbehandelten mCRPC-Patienten einen statistisch signifikanten medianen Überlebensvorteil gegenüber der Behandlung mit Mitoxantron (HR: 0,70; $p < 0,0001$). Der Überlebensvorteil war nach zwei Jahren noch signifikant [7]. Andererseits liefen die Überlebenskurven in der Zulassungsstudie von Abirateron bei Patienten nach Docetaxel-Versagen sehr schnell wieder zusammen [8]. Dies, so Otremba, entspricht auch seiner Erfahrung im Praxisalltag. Cabazitaxel wirkt darüber hinaus unabhängig vom Differenzierungsgrad des Tumors und dem Testosteron-Ausgangswert [9].

Chemotherapie rechtzeitig in den Therapieplan einbauen

Ein wichtiges Argument, die Chemotherapie nicht zu spät im Therapieverlauf einzusetzen, ist laut Otremba, dass die Patienten nach der Taxansequenz mit Docetaxel → Cabazitaxel deutlich häufiger eine Drittlinientherapie mit Abirateron oder Enzalutamid erhalten als wenn sie nach Docetaxel-Versagen mit einer der AR-gerichteten Substanzen weiter behandelt werden [10, 11]. Letzteres führt häufig dazu, dass sich die Patienten in einem schlech-



In dieser Studie erhielten 69 Patienten 3 Therapieoptionen: Docetaxel (D), Cabazitaxel (C), sekundäre Hormonmanipulation Abirateron (A) / Enzalutamid (E). Die Sequenz D→C→A/E zeigte ein längeres Gesamtüberleben als die Sequenz D→A/E→C (mod. nach [9]).

ten Allgemeinzustand befinden und für eine Weiterbehandlung mit Cabazitaxel nicht geeignet sind. So steht ihnen diese Therapieoption nicht mehr zur Verfügung.

Fazit

Die Chemotherapie ist keine ultima ratio, sondern sollte rechtzeitig in den Therapieplan eingebaut werden, resümierte Otremba. Patienten mit aggressiver Tumorbiologie, hoher Krankheitslast sowie nur kurzem Ansprechen auf die ADT profitieren primär von einer Chemotherapie. Sie sollten einen hinreichend guten Allgemeinzustand, eine adäquate Leber- und Nierenfunktion sowie eine ausreichende hämatopoetische Reserve haben. Auch ältere Patienten (>70 Jahre) können unter diesen Voraussetzungen ohne weiteres eine Chemotherapie erhalten. Red. ◀

Quelle: Symposium „Innovative zielgerichtete Therapien“ anlässlich des Deutschen Krebskongresses am 20.02.2014 in Berlin. Veranstalter: Sanofi GmbH.

- [1] Tombal B, et al. 2011. EJC 47:5179-5188
- [2] Dossier Abirateron (COU-AA-302). http://www.gba.de/informationen/nutzenbewertung/60/Module_4
- [3] Liorio Y, et al. 2012. J Clin Oncol 30(Suppl): # 213)
- [4] Sonpavde G, et al. 2013. ECC 2013, #412
- [5] de Bono JS, et al. 2011. ASCO 2011, #4526
- [6] Sartor AO, et al. 2011. ASCO 2011, #4525
- [7] Bahl A, et al. 2013. Ann Oncol 24:2402-2408
- [8] Fizazi K, et al. 2012. Lancet Oncol 13:983-992
- [9] Oudard S, et al. 2013. ASCO-GU 2013, #137
- [10] Schnadig D, et al. 2013. ASCO-GU 2013, #79
- [11] Malik Z, et al. 2012. ASCO 2012, #e15135.

Hypogonadismus: Neues Testosteron-Präparat für die Achselhöhle

Männlicher Hypogonadismus ist ein durch Androgenmangel verursachtes klinisches Symptom, welches verschiedene Organfunktionen und die Lebensqualität des Mannes negativ beeinflussen kann, so die Definition der EAU-Leitlinie. Testosteronspiegel unter 8,0 bis 12,0 nmol/l in Kombination mit Symptomen wie Stimmungsschwankungen, nachlassender Libido, Schlafstörungen, Hitzewallungen, niedriger Knochendichte oder starker Zunahme des viszeralen Fettgewebes sind Kriterium für Testosteron-Substitutionsbehandlungen, betonte Prof. Dr. Michael Zitzmann (Münster) auf einer Pressekonferenz in Frankfurt/M.

Testosteron-Substitution nur bei strenger Indikation

Bei Nachweis verminderter Testosteron-Serumspiegel und dem Vorhandensein klinisch relevanter Zeichen eines Androgenmangels kann eine Testosteron-Ersatztherapie den Testosterondefizit

und damit verbundenen Symptome beheben. Männer, die laut EAU-Kriterien eine Testosteronsubstitution erhalten, profitieren deutlich davon, so Zitzmann. Positive Effekte auf glykämisches und Lipidprofil, Insulinresistenz mit verbesserter Glukosetoleranz und viszerales Fett untermauern die Behandlungsrechtfertigung. Zunahme der Muskelkraft, Erhöhung der Knochendichte und signifikante Verbesserung der IIEF-Scores für Libido, befriedigendes Sexualleben sowie Linderung depressiver Symptome sind durch valide Studiendaten belegt, erläuterte Zitzmann.

Axiron® gut verträglich und konstant wirksam

Das neue Testosteron-Präparat (Axiron®) ist zur Anwendung im Bereich der Achselhöhlen entwickelt worden. Studiendaten belegen gute Verträglichkeit und konstante Wirksamkeit der neuen Testosteronlösung. In der Zulassungsstudie betrug die Startdosis 60 mg Testosteron/

Tag und sobald die Testosteronwerte sich normalisiert haben, konnte die Dosis modifiziert werden. Die Normalisierung der Testosteronwerte bei den Studienteilnehmern ging mit einer signifikanten Symptomreduktion einher. Schon am 15. Tag der Behandlung mit Axiron® zeigten sich Verbesserungen in Bezug auf das sexuelle Verlangen und die sexuelle Aktivität, die während der gesamten Beobachtungszeit aufrecht erhalten blieben.

Das Hormon lässt sich mittels eines Achselrollers einfach und sauber auftragen, trocknet nach dem Auftragen schnell und lässt sich in die Morgenroutine gut integrieren. Als häufigste Nebenwirkungen traten an der Auftragsstelle Reizungen und Erytheme. *Red. ◀*

Literatur:

Wang C, Ilani N, Arvert S, et al. 2011. Clin Endocrinol 75:836-843.

Quelle: Pressegespräch „Einfach, schnell, überzeugend: Axiron® - eine neue Option für die Testosteron-Ersatztherapie“ am 13.02.2014 in Frankfurt a.M. Veranstalter: Lilly Deutschland GmbH.

Astellas beantragt Zulassungserweiterung für Enzalutamid zur Behandlung des chemotherapienaiven metastasierten PCa

Astellas Pharma hat bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) den Antrag auf Zulassungserweiterung für Xtandi™ Kapseln (Enzalutamid) zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei erwachsenen Männern mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf der Erkrankung nach Versagen der Androgenentzugstherapie, bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist, eingereicht. Enzalutamid ist in Europa derzeit bereits für die Behandlung von Männern mit mCRPC zugelassen, deren Erkrankung während oder nach einer Docetaxel-basierten Chemotherapie fortschreitet [1].

Diese Bekanntgabe folgte auf die Präsentation der Ergebnisse der Phase-3-Studie PREVAIL auf dem Genitourinary (GU) Cancers Symposium der American Society of Clinical Oncology (ASCO) in San Francisco am 30. Januar 2014 [2].

In der Phase-3-Studie PREVAIL zeigte die Behandlung mit Enzalutamid im Vergleich zu Placebo einen statistisch signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben. Enzalutamid reduzierte das Mortalitätsrisiko um 29 % (Hazard Ratio (HR)=0,71; p<0,0001) im Vergleich zu Placebo [2]. Die Enzalutamid-Therapie verminderte signifikant das Risiko einer radiographischen Progression oder Tod im Vergleich zu Placebo um 81 % (HR=0,19; p<0,0001)

[2]. Männer, die mit Enzalutamid behandelt wurden, erfuhren im Vergleich zu Männern unter Placebo eine um 17 Monate verlängerte Zeit bis zur Initiierung einer Chemotherapie (28,0 Monate vs. 10,8 Monate; HR=0,35; p<0,0001) [2]. Die Studienergebnisse zeigten zudem, dass Enzalutamid von den Patienten generell gut vertragen wurde und alle sekundären Endpunkte erreichte [2]. *◀*

Astellas Pharma GmbH, München

Quellen:

[1] European Medicines Agency, XTANDI, (enzalutamide) Summary of Product Characteristics, 2013.

[2] Beer T, et al. 2014. Enzalutamide Decreases Risk of Death and Delays Progression in Phase 3 Trial of Men with Metastatic Prostate Cancer. Presentation ASCO GU 2014.

ED-Management

Mit Aufklärungsgespräch bessere Adhärenz und Patientenzufriedenheit

Mit Tadalafil-Konstanztherapie (Cialis® 5 mg täglich) steht für Männer mit erektiler Dysfunktion (ED) eine Behandlungsoption zur Verfügung, die sich auch in der Praxis bewährt hat. Darauf weisen aktuelle Ergebnisse der großen nicht-interventionellen Studie EDATE hin, die im Rahmen des Kongresses der European Society for Sexual Medicine (ESSM) in Istanbul präsentiert wurden. Während der sechsmonatigen Beobachtungsphase war die Tadalafil-Konstanztherapie mit einer hohen Patientenzufriedenheit und einer guten Adhärenz assoziiert. Ausschlaggebend hierfür war die umfassende Information der Patienten über die verschiedenen Behandlungsoptionen der ED sowie eine partnerschaftlich getragene Therapieentscheidung von Arzt und Patient.

Die Beobachtungsstudie untersucht mögliche Einflüsse einer umfassenden Aufklärung und einer gemeinsamen Therapieentscheidung von Arzt und Patient auf die Akzeptanz und

Therapietreue [Hatzichristou D, et al. 2014. J Sex Med 11 (Suppl 1):52]. Denn trotz positiver Wirkung von PDE5-Hemmern auf die erektile Funktion, bricht rund die Hälfte der Patienten die Behandlung vorzeitig ab. Insgesamt 957 Männer mit ED im Alter ≥ 18 Jahre waren an dieser Studie beteiligt. Während eines Beratungsgesprächs wurden die ED-Patienten über die Unterschiede zwischen den verschiedenen PDE5-Hemmern sowie über die damit verbundenen Behandlungskosten ausführlich informiert. Die Patienten waren entweder therapienaiv oder hatten zuvor schon einen PDE5-Hemmer erhalten und sollten nun umgestellt werden. Die Entscheidung für eine Therapie wurde gemeinsam von Arzt und Patient getroffen – abhängig von den individuellen Bedürfnissen der Betroffenen. Eine Konstanztherapie mit Tadalafil 5 mg täglich erhielten 788 Patienten, die übrigen Studienteilnehmer eine Bedarfstherapie mit Tadalafil, Sildenafil oder Vardenafil. Primärer Endpunkt der EDATE-Studie war die Zeit bis

Definition der Adhärenz

Adhärenz steht für die Einhaltung der gemeinsam vom Patienten und dem Arzt gesetzten Therapieziele. Das Konzept der Adhärenz basiert auf der Erkenntnis, dass das Einhalten von Therapieplänen und damit auch der Therapieerfolg in der gemeinsamen Verantwortung des Arztes und des Patienten liegt. Beide Seiten arbeiten möglichst gleichberechtigt zusammen.

zum Therapieabbruch, sekundäre Endpunkte umfassten die Patientencharakteristika, die Wirksamkeit von Tadalafil 5 mg täglich und die Zufriedenheit der Patienten.

Die Studienteilnehmer, die sich nach der Aufklärung durch den Arzt für eine Tadalafil-Konstanztherapie entschlossen hatten, zeigten eine hohe Adhärenz. Nach zwei Monaten waren noch 94 % der Patienten unter der Therapie, nach vier Monaten 88 % und nach sechs Monaten hatten 86 % der Männer die Konstanztherapie regelmäßig durchgeführt. *Red. ◀*

Quelle: 16. Kongress der European Society for Sexual Medicine (ESSM) in Istanbul.

urologen.info

12. Jahrgang 2014
www.andrologen.info
www.urologen-infoportal.de

Herausgeber:

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

Redaktion:

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

Bilder/Grafiken:

M. Klafke (mk)

Ständige Mitarbeiter:

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

Verlag:

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

Layout/Satz/IT-Technik:

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: 4 600

**Anzeigenpreise:**

Es gelten die Mediadata vom 01.01.2014

Druck:

Walter Perspektiven GmbH, Oberhausen

Erscheinungsweise:

6 x im Jahr

Abonnement:

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

Hinweis

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

ISSN: 2196-4874

