

urologen.info

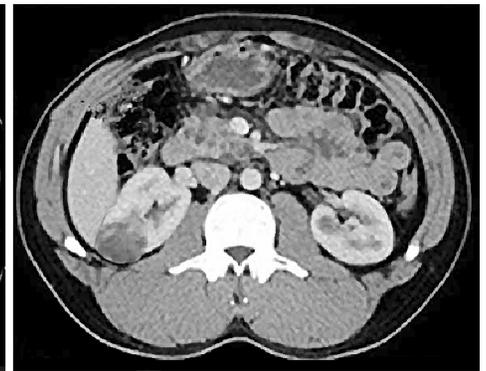
Ausgabe 1 • Februar 2014 • 12. Jahrgang

In dieser Ausgabe:

Uro-Onkologie

Nierenzellkarzinome

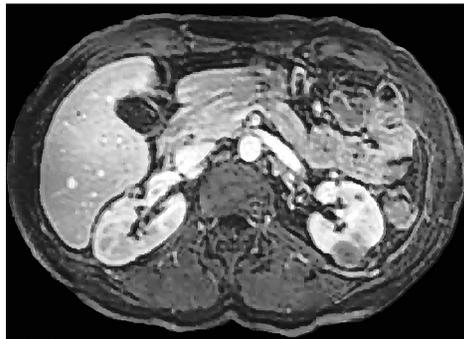
Tumorbiologie,
prognostische Modelle
und prädiktive Faktoren



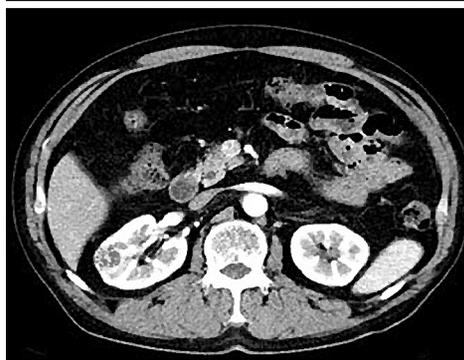
Andrologie

CAG-Polymorphismus
des Androgenrezeptor-
Gens

Körperliches Training
und die Sexualfunktion
bei adipösen Männern



Verbesserte
Testosteronspiegel nach
bariatrischer Operation



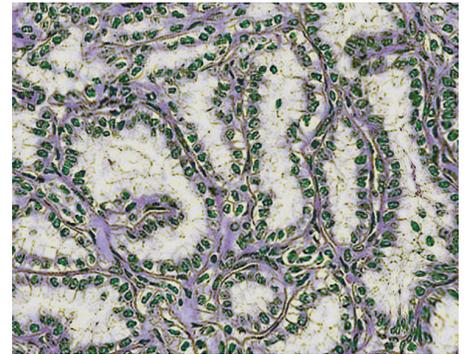
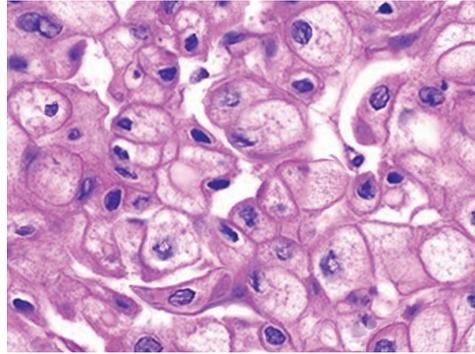
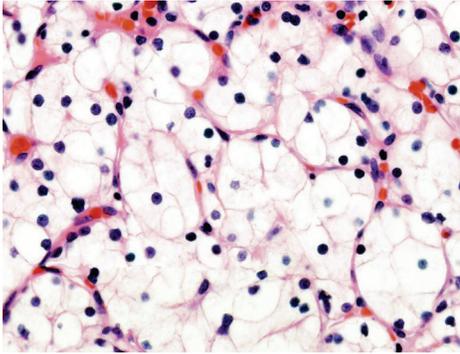
Urologie

Qualität in der Medizin?

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

MANN
LEVITRA®
Tadalafil

Anzeige



URO-ONKOLOGIE

- 4-12 Nierenzellkarzinome**
Tumorbilogie, prognostische Modelle und prädiktive Faktoren
- Metastasiertes Nierenzellkarzinom**
Mikrogefäßfläch als Prädiktor für Sorafenib-Ansprechen
- Klarzelliges Nierenzellkarzinom**
Klinische Bedeutung des präoperativen Gesamtcholesterins
- Prostatakarzinom Gleason Score 6:**
Prädiktoren einer ungünstigen Pathologie bei Kandidaten für Active Surveillance
- Entwicklung und Prädiktoren des physischen Aktivitätsniveaus nach radikaler Prostatektomie

ANDROLOGIE

- 14-17** ED, penile Atherosklerose und koronare Vaskulopathie bei Herztransplantatempfängern
- Korrelation zwischen peripherem arteriellem Tonus und penilen Doppler-Parametern
- Retrograde Ejakulation und Sexualstörungen bei Diabetikern
- Körperliches Training und die Sexualfunktion bei adipösen Männern
- Androgenrezeptoren in der Vorhaut bei Jungen mit und ohne Hypospadie
- Verbesserte Testosteronspiegel nach bariatrischer Operation
- 22-23 CAG-Polymorphismus des Androgenrezeptor-Gens**
Einfluss auf Ergebnis der Testosterontherapie bei hypogonadotropem Hypogonadismus
- Kallmann-Syndrom und normosmischer hypogonadotroper Hypogonadismus – die gleiche komplexe Krankheit?

UROLOGIE

- 18-21** Qualität in der Medizin?
- Adipositas, Prostatavolumen und die Schwere von LUTS
- Assoziation zwischen Adipositas und LUTS

Kongressberichte

- 24-25** Krebserkrankungen: Schutz der Zeugungsfähigkeit von Mann und Frau
- Sperma-Allergie: Auf den Hund gekommen
- Konjugate mit GnRH-Antagonisten auf dem Weg in die Krebstherapie

Mit Recht an Ihrer Seite

- 26-27** Schnee und Eis – Haftung und Marketing für den Praxisinhaber

Meldungen / Pharmaforum

- 28-35** Bluttest zum frühzeitigen Krebsnachweis
- Prostatakrebs: Verdächtige Gene
- Mini-Kapsel in der Blase verbessert Diagnose bei OAB
- Plasmen - Alternative zu Antibiotika
- Radium-223-dichlorid
Neue Therapieoption für Patienten mit CRPC und symptomatischen Knochenmetastasen
- Neues Medikament bei Interstitiellen Cystitis
- Eine neue Option für die Testosteron-Ersatztherapie
- Tadalafil-Konstanztherapie bessert Erektile Dysfunktion nach radikaler Prostatektomie
- Appel zur Teilnahme an PREFERE

Impressum

35

Nierenzellkarzinome

Tumorbiologie, prognostische Modelle und prädiktive Faktoren

Das Verständnis der Tumorbiologie des Nierenzellkarzinoms (RCC) hat in den letzten beiden Jahrzehnten einen gewaltigen Sprung nach vorne getan. Im Zentrum dieser Entwicklung stehen die Aufklärung der Tumorigenese über die Signalkaskade des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) und der Regulierung des Zellwachstums über den mammalian target of rapamycin (mTOR)-Reaktionsweg. Das führte zur Entwicklung zielgerichteter Medikamente, die spezifisch molekulare Mechanismen der Tumorigenese inhibieren. Mit diesen Therapien konnte in jüngster Vergangenheit eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit der Patienten mit metastasiertem RCC erreicht werden. Wesentlich ist zudem, dass die zielgerichteten Substanzen gegenüber den Zytokintherapien – insbesondere dem hoch dosierten IL-2 –, die zuvor im Fokus der Therapie des metastasierten RCC gestanden hatten, ein eher zu tolerierendes Toxizitätsprofil aufweisen.

Möglichst präzise prognostische Aussagen hinsichtlich des individuellen natürlichen Krankheitsverlaufs sind einerseits für die fundierte Beratung der RCC-Patienten und andererseits für die Auswahl der jeweils geeignetsten Therapie von großer Wichtigkeit. Hierfür stehen eine Reihe prognostischer Modelle zur Auswahl, deren Anwendbarkeit auf unterschiedliche Stadien der Krankheit wie insbesondere nicht metastasiert und metastasiert abgestimmt

sind. In diesem Zusammenhang wird auch weiterhin intensiv nach prädiktiven Biomarkern geforscht, die bei der Frage 'in welcher klinischen Situation welche zielgerichtete Therapie die am besten geeignete ist', als Entscheidungshilfe dienen können (neuere Reviews [1-3]).

Histologische Typen des Nierenzellkarzinoms

Ehemals wurde Nierenkrebs als einheitliche maligne Krankheit betrachtet. Allerdings wird beim RCC nach aktuellen Gesichtspunkten zwischen einer Reihe von Subtypen mit zum Teil unterschiedlicher molekularbiologischer Karzinogenese unterschieden. Für die Risikobewertung eines RCC spielt auch der histologische Typ eine wichtige Rolle.

Klarzelliges Nierenzellkarzinom

Mit 75 bis 80 % ist das klarzellige RCC der mit Abstand häufigste Nierenkrebs, der histogenetisch dem proximalen Tubulusepithel entstammt. Zumeist findet sich ein kompaktes Wachstumsmuster, doch es kommen auch tubulopapilläre oder zystische Formen vor. Infolge des enorm hohen Glykogengehalts weist das klarzellige RCC mikroskopisch ein optisch leer erscheinendes Zytoplasma

auf (Abb. 1). Eosinophile Varianten lassen sich auf einen vermehrten Gehalt an Mitochondrien und endoplasmatischem Retikulum zurückführen.

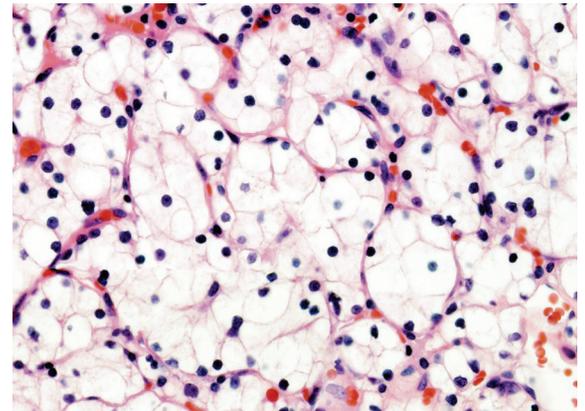


Abb. 1: Klarzelliges RCC: Reichhaltiges Glykogen und Fette im Zytoplasma verleihen den Zellen auf Paraffinschnitten im Mikroskop ein leeres Aussehen.

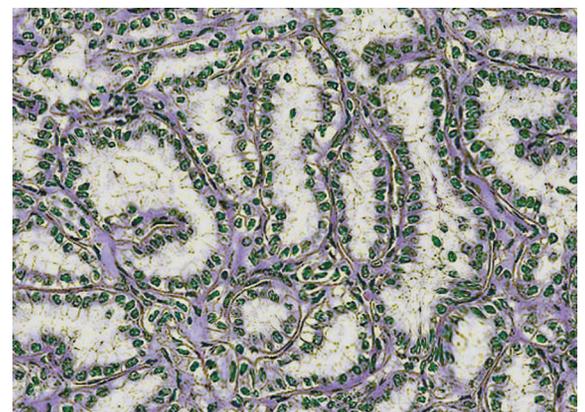


Abb. 2: Papilläres RCC Typ 1: Das papilläre Muster besteht aus Zellen mit hellem Zytoplasma und apikal gelegenen Zellkernen.

Bei bis zu ca. 80 % der sporadischen klarzelligen RCC wurden Mutationen des von Hippel-Lindau-Tumorsuppressorproteins nachgewiesen. Solche Tumoren stehen mit einer „ungebremsten“ Angiogenese im Zusammenhang.

Papilläres Nierenzellkarzinom

Papilläre Nierenzellkarzinome machen etwa 15 % bis 20 % der malignen Nierentumore aus. Histologisch wird insbesondere zwischen den Subtypen I und II unterschieden. Andererseits liegen öfters auch Mischformen vor, oder es lassen sich keine deutlichen Merkmale eines der beiden Subtypen erkennen. Beim Typ I entwickeln sich häufig bilateral multifokale, hypovaskularisierte Tumore mit relativ geringerer Metastasierungstendenz. Die kleinen, basophilen Zellen sind papillär oder tubulär angeordnet (Abb. 2). In den

meisten Fällen handelt es sich um sporadisch auftretende Tumoren, die dennoch nicht selten Mutationen oder Amplifikationen des Proto-Onkogens *MET* aufweisen.

Die papillären RCC vom Typ II sind allgemein schlechter differenziert als die vom Typ I. Demzufolge neigen sie auch eher zur Metastasierung. Histopathologisch finden sich auf tubopapillären Kernen größere Zellen mit eosinophilem Zytoplasma.

Chromophobes Nierenzellkarzinom

Das chromophobe Nierenzellkarzinom macht bis etwa 5% aller Nierenzellkarzinom-Fälle aus. Der Subtyp stammt von den Epithelzellen des distalen Tubulus ab. Bei weniger weit fortgeschrittenem Stadium zum Zeitpunkt der Resektion ist die Krankheit mit einer guten Langzeitprognose behaftet. (Abb. 3).

Ductus-Bellini-Karzinom

Das Ductus-Bellini-Karzinom (Sammelrohrkarzinom) ist ein seltenes (~1 %), äußerst aggressives Nierenkarzinom. Histologisch treten papilläre, tubuläre und mikrozystische Gewebemuster auf. Das Stroma imponiert durch die ausgeprägte desmoplastische Reaktion (Abb. 4). Die histologischen Merkmale ähneln denen des Urothelkarzinoms. Ein gemeinsames Auftreten von Ductus-Bellini-Karzinom und Urothelkrebs der Blase wurde beobachtet. Zudem wird aufgrund des gemeinsamen embryologischen Ursprungs der Sammelrohre und des Urothels der ableitenden Harnwege ein Zusammenhang zwischen Sammelrohr- und Urothelkrebs diskutiert [4].

Familiäre Komponente des Nierenzellkarzinoms

Die Mehrheit der Nierenkarzinome ist sporadisch. Andererseits verdoppelt sich das Risiko, an Nierenkrebs zu erkranken, sofern ein Verwandter ersten Grades betroffen ist. So stehen

ungefähr 4 % der Nierenkarzinome im Zusammenhang mit hereditären Krebsyndromen. Es gibt insbesondere vier beschriebene Typen des erblichen epithelialen Nierenkarzinoms: Von Hippel-Lindau (VHL), hereditärer papillärer Nierenkrebs, Birt-Hogg Dubé, und hereditäre Leiomyomatose/RCC [5].

Von Hippel-Lindau-Syndrom

Das von Hippel-Lindau-Syndrom ist neben dem hohen Risiko für verschiedene Krebsentitäten wie Hämangioblastome des ZNS, Retina-Angiome und Phäochromozytome auch mit dem für solide Tumoren wie dem klarzelligen Nierenzellkarzinom verbunden. Die Vererbung der Tumorsuppressor-Genmutation erfolgt autosomal dominant. Das VHL-Protein bewirkt im Ubiquitin-Proteasom-System die Erkennung des HIF-1alpha (Hypoxia-inducible factor 1alpha) durch eine Ubiquitin-Ligase, die die Degradation von HIF-1alpha katalysiert. Bei Inaktivierung des VHL-Gens kommt es zur Akkumulation von HIF-1alpha. Dieses dimerisiert mit HIF-1beta und transloziert in den Zellkern, wo es die Transkription von Genen hochreguliert, die die Angiogenese und das Tumorstadium fördern (Abb. 5).

Hereditäres papilläres Nierenzellkarzinom

Das hereditäre papilläre Nierenzellkarzinom (HPRCC) wird autosomal dominant mit unvollständiger Penetranz vererbt. Es beruht auf einer Keimlinienmutation des Proto-Onkogens *MET* und ist einheitlich vom papillären Typ I.

Hereditäre Leiomyomatose/RCC

Die papillären Nierenkarzinome vom Typ II sind sehr aggressiv und können bei bis zu 25 % der Patienten mit hereditärer Leiomyomatose/RCC auftreten. Sie finden sich dann zumeist unilateral und sind solitär. Hereditäre Leiomyomatose/RCC ist ein durch Mutationen im Fumarat-Hydratase Gen (FH) verursachtes, erbliches Tumorsyndrom mit autosomal-dominanter Vererbung [6]. Charakteristischerweise treten bei dem Gendefekt Nierenkrebs und/oder Glattmuskel-Tumoren der Haut und des Uterus auf.

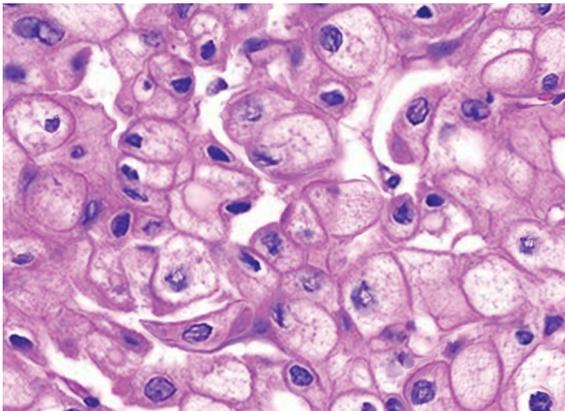


Abb. 3: Chromophobes RCC: Der chromophobe Zelltyp ist durch große polygonale Zellen mit leicht retikuliertem Zytoplasma gekennzeichnet.

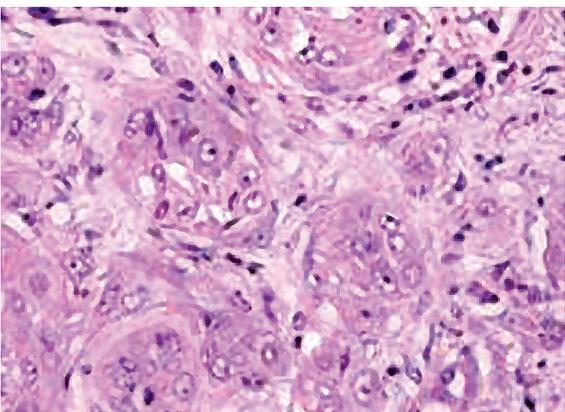


Abb. 4: Ductus-Bellini-Karzinom: Proliferierende Duktuszellen liegen im entzündeten desmoplastischen Stroma.

Birt-Hogg-Dubé-Syndrom

Das Birt-Hogg-Dubé-Syndrom ist eine erbliche Krankheit, bei der es neben vorwiegend kutanen Manifestationen selten auch zur Entstehung von Nierenkarzinomen kommen kann. Von 130 resektierten Nierentumoren bei 30 Patienten mit dem Birt-Hogg-Dubé-Syndrom fanden sich überwiegend chromophobe RCC, Onkozytome sowie Hybridtumoren (Onkozytom /chromophobes RCC) aber kaum Klarzell-RCC [7]. Patienten mit dem Birt-Hogg-Dubé-Syndrom weisen eine Mu-

tation im *Follikulin*-Gen auf. Damit wird die Funktion des Follikulins, eines vermuteten Tumor-Suppressorproteins ausgeschaltet. Hybridtumoren Onkozytom / chromophobes RCC scheinen indolent zu sein, da bislang kein aggressives Verhalten dokumentiert worden ist [8].

Risikoprofile für Patienten mit RCC vor und nach Nephrektomie

Bei Patienten mit RCC kann sich das Krankheitsergebnis auch bei Tumoren

mit ähnlicher Morphologie und gleichem Stadium deutlich unterscheiden. Daraus entsteht das Bedürfnis, mit prognostischen Profilen den natürlichen Krankheitsverlauf von RCC individuell einschätzen zu können.

Das an der University of California in Los Angeles (UCLA) entwickelte Integrated Staging System (UISS) dient der Abschätzung der Überlebenserwartung nach erfolgter Nephrektomie bei Patienten mit RCC aller Stadien [9]. In das Modell sind das TNM-Stadium, der Fuhrman-Grad

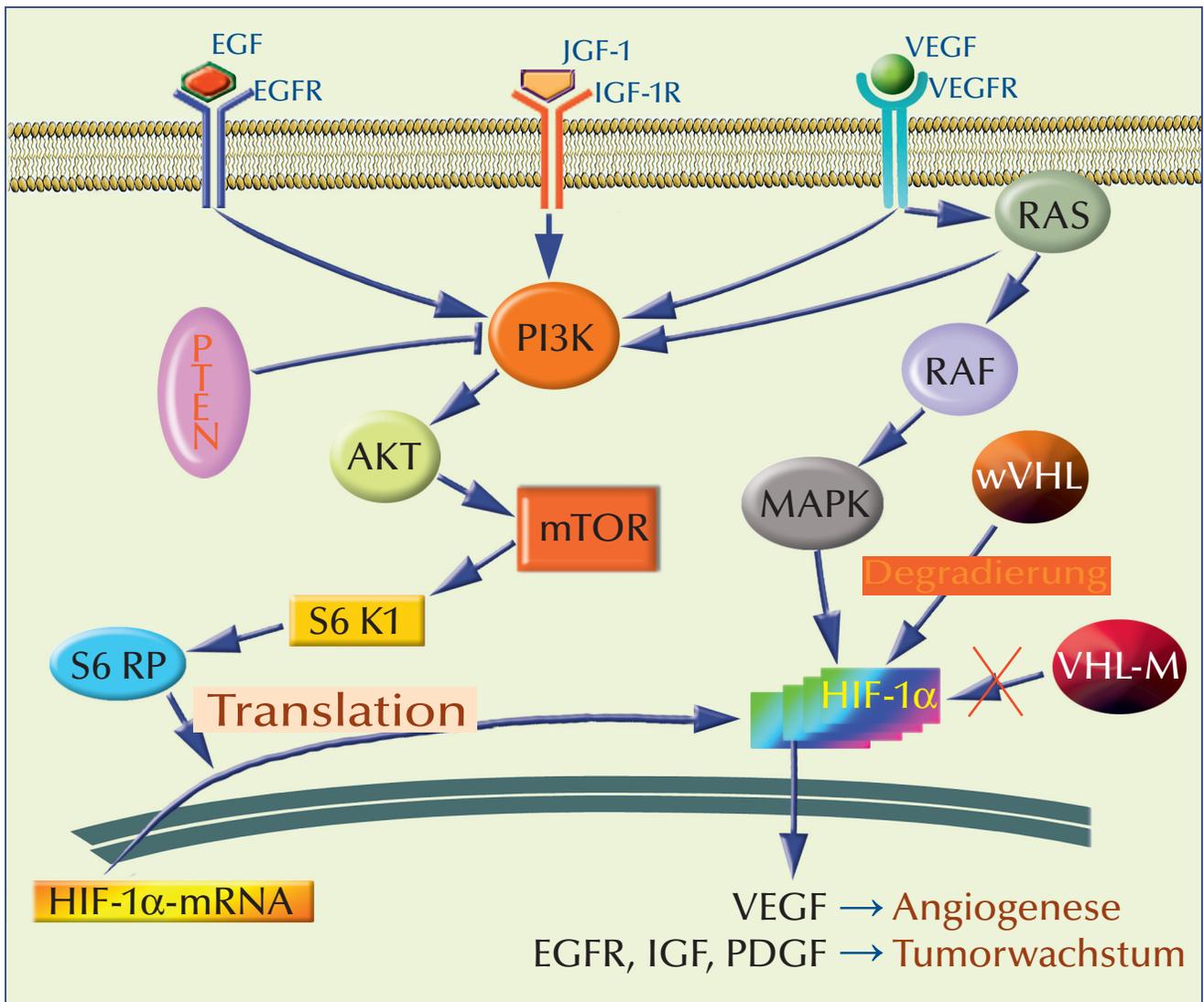


Abb. 5: Signalkaskaden der Tumorbilologie und Tumorgenese des klarzelligeren Nierenzellkarzinoms: Die stark vereinfachte Darstellung stellt angiogene Reaktionswege in den Vordergrund. Bei inaktivem von Hippel-Lindau-Suppressorprotein (VHL-M) kommt es zur Akkumulation des Hypoxie-induzierbaren Faktors 1α (HIF-1α), der bei Vorliegen des VHL-Wildtyps (wVHL) vom Ubiquitin-Proteasom-System degradiert wird.

EGF(R)= endothelialer Wachstumsfaktor(rezeptor), IGF-1(R) = insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor-1(Rezeptor), mTOR = mammalian target of rapamycin, MAPK = Mitogen-aktivierte Proteinkinase, PI3K = Phosphoinositid-3-Kinase, PTEN = phosphatase and tensin homologue, S6-K1 = S6-Kinase-1, S6 RP = S6 ribosomales Protein, VEGF(R) = vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor(rezeptor).

und der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) eingeschlossen. Eine Validierung und Kalibrierung des Systems wurde auch in sechs europäischen Zentren vorgenommen: Deren Bewertung bestätigte eine gute Diskriminierungsgenauigkeit, verzeichnete aber auch eine systematische Unterbewertung des Gesamtüberlebens [10].

An der Mayo Klinik (Rechester, Minn.) wurde ein prädiktives Modell für nephrektomierte Patienten mit klarzelligem RCC auf der Basis des TNM-Stadiums, der Tumorgroße, des Differenzierungsgrades und Nekrotisierung entwickelt: SSIGN Score [11]. Die verfügbaren klinischen und pathologischen Merkmale sind multivariat signifikant mit dem krebspezifischen Überleben assoziiert. Zur Validierungen des SSIGN Score wurde in Europa eine unabhängige Auswahl an Patienten (n=388) mit klarzelligem RCC, die sich einer radikalen oder partiellen Nephrektomie unterzogen hatten, retrospektiv herangezogen. Dem einfachen Algorithmus wurde ein hoher Grad an prognostischer Genauigkeit attestiert [12]. Das bestätigte sich im Wesentlichen bei einer Validierung anhand routinemäßiger Pathologieberichte [13].

In einer genomischen Untersuchung wurde archiviertes, Paraffin-eingebettetes Gewebematerial von 931 nephrektomierten Patienten mit klarzelligem RCC (Stadium I-III) daraufhin untersucht, ob die Genexpression im Tumor postoperativ die Prognose beeinflusst. Anhand eines multivariaten Modells wurden 16 Gene identifiziert, die hoch signifikant mit dem rezidivfreien Intervall im Zusammenhang stehen. Hierunter waren Gene, die in die Angiogenese, das Immunansprechen, die Zelladhäsion und die Steuerung des Zellzyklus involviert sind [14].

Bei 1707 Patienten mit lokalisiertem, unilateralem, sporadischem, klarzelligem RCC wurde ermittelt, inwieweit präoperative Laborparameter unabhängig mit krebspezifischem Tod nach radikaler Nephrektomie im Zusammenhang stehen. Anormale präoperative Werte einschließlich Hyperkalzämie, Anämie und Erythrozytensedimentationsrate wiesen nach multivariater Korrektur unabhän-

Tabelle: Prognose-Modelle für metastasiertes RCC

	Ursprüngliche MSKCC-Prognosefaktoren [16]	Modifizierte MSKCC-Prognosefaktoren (Motzer Score) [17]	Erweiterte-Prognosefaktoren (Mekhail) [18]	Erweiterte-Prognosefaktoren (Heng) [19]
KPS Score <80	x	x		x
Kalzium (korrigierter Wert) <10 mg/dl	x	x	x	x
LDH-Spiegel <1,5-fache des OLN	x	x	x	
Hb-Spiegel <ULN	x	x	x	x
Keine vorherige Nephrektomie	x			
Spanne von Diagnose bis systemische Therapie <1 Jahr		x	x	x
Metastaseorte ≥2			x	
Vorherige Strahlentherapie			x	
Neutrophile >OLN				x
Thrombozytenzahl >OLN				x

RCC=Nierenzellkarzinom; MSKCC=Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; KPS=Karnofsky Performance Status; Hb=Hämoglobin; LDH=Laktatdehydrogenase; OLN=oberes Limit des Normalen; ULN=unteres Limit des Normalen.

gig auf das erhöhte Risiko hin, am Nierenkrebs zu versterben [15].

Prognose-Modelle für das fortgeschrittene/metastasierte RCC

In der metastasierten Situation geht die prognostische Bedeutung der anatomischen und histologischen Merkmale des Primärtumors weitgehend verloren. Sie werden durch eine Reihe von Faktoren im Zusammenhang mit der Konstitution des Patienten und krankheitsbezogener Charakteristika ersetzt (**Tabelle**). Eines der am häufigsten angewendeten prognostischen Modelle ist das Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)-System, das auch als Motzer-Score bezeichnet wird. Die erste Version hiervon stammt bereits aus dem Jahr 1999: LDH >1,5 des oberen Normwerts, Karnofsky Index <80, Hämoglobin unterhalb des unteren, geschlechtsspezifischen Normwerts, Calcium (korrigierter Wert) >10 mg/dl und keine primäre Nephrektomie [16]. Da sich herausstellte, dass bei Patienten mit lokalisiertem Tumor die Dauer des Überlebens mit einem verlängertem krankheitsfreiem Intervall nach Nephrektomie vor dem Erleiden des Rezidivs in Verbindung stehen, wurde davon ausgegangen, dass die-

se Therapieoption generell wahrgenommen würde. Daher wurde nicht erfolgte Nephrektomie durch das Kriterium ersetzt: Zeitspanne von der Erstdiagnose bis zum Beginn der systemischen Therapie <1 Jahr [17]. In den Prognose-Modellen wird zwischen drei Risikokategorien unterschieden: Patienten mit keinem Risikofaktor haben eine gute Prognose d.h. ein geringes Risiko. Jene mit ein oder zwei Risikofaktoren haben ein intermediäres Risiko, und drei oder mehr Risikofaktoren sind mit einer schlechten Prognose, d. h. mit hohem Risiko behaftet.

In einer Erweiterung des Motzer-Score nach externer Validierung – den so genannten Mekhail-Kriterien – werden die MSKCC-Risikofaktoren nach multivariater Analyse bis auf den Karnofsky Performance Score beibehalten und durch zwei weitere prognostische Risikofaktoren ergänzt: Zahl der Metastaseorte ≥2 und vorausgegangene Strahlentherapie (**Tabelle**) [18].

Die Etablierung der Motzer-Kriterien und ihre Erweiterung durch Mekhail erfolgte in der Ära der Zytokintherapien beim RCC. Allerdings dienten sie auch danach zur Auswahl der Patienten für die wesentlichen Phase-III-Studien zur Prüfung der targeted Therapien

In das klinisch prognostische Modell des International Metastatic RCC Database Consortium gingen vier der fünf negativen prognostischen Faktoren des MSKCC-Modells ein, die zugleich als unabhängige Prädiktoren einer verkürzten Überlebensdauer gelten: (1) Hämoglobinkonzentration unterhalb des Normwertes, (2) korrigierte Kalziumkonzentration oberhalb des Normbereichs, (3) Karnofsky Performance Score unter 80 und (4) Zeitspanne von der Nierenkrebsdiagnose bis zum Beginn der systemischen Therapie bei fortgeschrittener Krankheit unterhalb eines Jahres. Zusätzlich werden in dem Modell die Zahl der neutrophilen Granulozyten und die Thrombozytenzahl unterhalb des Normbereichs als unabhängige negative prognostische Faktoren berücksichtigt (**Tabelle**) [19].

Prädiktive Biomarker des fortgeschrittenen RCC

Nach prädiktiven Biomarkern für das fortgeschrittene / metastasierte RCC wird seit längerer Zeit intensiv geforscht. Doch trotz beträchtlichen Datenmaterials mit Ansätzen zur Identifizierung individualisierter Behandlungsoptionen, werden Biomarker in der klinischen Praxis bislang nicht routinemäßig prädiktiv herangezogen.

Von Hippel-Lindau-Gen

Die Inaktivierung des *VHL*-Gens ist ein entscheidender Faktor der klarzelligen RCC-Pathogenese, so dass die Art der Inaktivierung mit dem Ansprechen auf antiangiogene Therapien im Zusammenhang stehen könnte. In einer diesbezüglichen Untersuchung mit 123 Patienten betrug die Ansprechrate bei *VHL*-Inaktivierung 41 % gegenüber 31 % bei Vorliegen des *VHL*-Wildtyps ($p=0,34$). Bei Patienten mit Funktionsverlustmutationen (Frameshift-Mutationen, Nonsense-Mutationen, Spleiß- und In-frame-Deletionen/Insertionen) lag die Ansprechrate signifikant höher als mit *VHL*-Wildtyp (52 % vs. 31 %; $p = 0,04$). Die multivariate Analyse bestätigte *VHL*-Funktionsverlustmutationen als unabhängigen prognostischen Faktor für verbessertes Therapieansprechen. Der *VHL*-Status hatte indes keinen

Einfluss auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben [20].

Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN)

PTEN ist ein Tumorsuppressorprotein, durch das proliferierende Effekte des Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K) / Akt-Reaktionswegs inhibiert werden. In der Pathogenese des RCC wurde der Verlust des *PTEN*-Gens nachgewiesen. Er steht im Zusammenhang mit einer ungünstigen Prognose. Bei solchen Tumoren wurde im Tierversuch eine erhöhte Sensitivität gegenüber einer pharmakologischen mTOR-Blockade ermittelt [21].

In einer immunhistochemischen Analyse der PTEN-Expression in Gewebeproben verschiedener RCC-Subtypen wurde im Tumorgewebe ein geringerer PTEN-Gehalt ermittelt als im normalen Nierengewebe. Diese Erniedrigung war in Tumoren mit niedriger T-Klassifikation (T1/2) und bei lokalisierter Krankheit signifikant am geringsten ausgeprägt. Zudem wurde ermittelt dass die PTEN-Expression in klarzelligen RCC am niedrigsten ist. Das kann als Indiz gewertet werden, dass der mTOR-Reaktionsweg in die Pathogenese dieses RCC-Subtyps insbesondere deutlich involviert ist. Die vermehrte Expression des Proteins PTEN stand im Zusammenhang mit verlängertem Gesamtüberleben. Es wird geschlossen, dass Patienten mit metastasiertem klarzelligem RCC und sehr niedriger PTEN-Expression wahrscheinlich von der Therapie mit einem mTOR-Inhibitor profitieren können [22].

Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Bei 50 Patienten mit RCC wurde gezeigt, dass sowohl die zytoplasmatische VEGF-Expression als auch der Plasma-VEGF-Spiegel signifikante Korrelationen mit dem Fuhrman-Grad und dem Tumorstadium aufweisen. Zudem waren die VEGF-Expression, der Plasma-VEGF-Spiegel und die Thrombozytenzahl bei RCC mit Tumornekrose deutlich höher als bei RCC ohne Tumornekrose [23]. Das spiegelt sich unter anderem darin wider, dass höhere Spiegel an VEGF im peripheren Blut und in der Nierenvene 30 Monate nach Nephrektomie bei RCC-Patienten mit einer

schlechten Prognose in Verbindung gebracht wurden [24].

Bei Patienten mit Bevacizumab-refraktärem, metastasiertem RCC wurde eine beträchtliche antitumoröse Aktivität von Sunitinib festgestellt. Das unterstützt die Hypothese, wonach der Tyrosinkinase-Inhibitor Reaktionswege inhibiert, die in die Bevacizumab-Resistenz involviert sind. Die Baseline-Spiegel des VEGF-C und des löslichen VEGF-Rezeptors-3 könnten in diesem Zusammenhang als Biomarker der klinischen Effektivität dienen [25].

Carbonanhydrase 9 (CAIX)

Das transmembrane Protein CAIX wird im normalen Nierengewebe nur in geringem Ausmaß exprimiert. Hingegen ist das Enzym in Klarzell-RCC mit *VHL*-Mutation deutlich überexprimiert. Erniedrigte Spiegel an CAIX stehen bei fortgeschrittenem RCC unabhängig im Zusammenhang mit schlechten Überlebenseussichten [26].

Das klinische Ansprechen des RCC auf eine IL-2-Therapie wurde mit der CAIX-Expression in Zusammenhang gebracht. Eine solche Abhängigkeit sollte sich auch hinsichtlich des Krankheitsergebnisses bemerkbar machen. Diesbezügliche wurde eine Überprüfung an pathologischen Gewebeproben von RCC-Patienten, die zuvor eine IL-2-Therapie erhalten hatten, vorgenommen. Dabei ließ sich eine längere Überlebensdauer bzw. ein mehr als fünfjähriges Überleben nur bei Patienten mit hoher CAIX-Expression feststellen [27].

Daraufhin wurde geprüft, inwieweit die CAIX-Expression auch bei Patienten, die mit einer gegen den VEGF-Signalweg gerichteten Therapie behandelt werden, prognostisch und prädiktiv anwendbar ist. In der Studie mit 118 Patienten bestand je nach CAIX-Status ein heterogenes Tumoransprechen auf Sunitinib und Sorafenib. Die Höhe der CAIX-Expression hatte bei den mit VEGF-Target-Therapie behandelten Patienten zwar keine prognostische Bedeutung, doch es schien sich eine prädiktive Rolle für das Ansprechen auf Sorafenib abzuzeichnen. Zudem hatten Patienten mit vermehrter klarzelliger Komponente von der VEGF-Target-The-

rapie den größten Benefit [28]. Bei einer Überprüfung des prädiktiven Werts von CAIX bei Patienten, die Sorafenib erhielten, anhand der Behandlungsergebnisse aus der Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial (TARGET)-Studie, war die CAIX-Expression weder ein Prädiktor für den klinischen Benefit der Sorafenib-Therapie, noch hatte sie prognostischen Wert für Patienten mit metastasiertem RCC nach der Behandlung mit Zytokinen [29].

Hypoxie-induzierbarer Faktor-alpha

Die Expression von HIF-1alpha kann bei Patienten mit klarzelligem RCC als unabhängiger prognostischer Faktor herangezogen werden. Bei Immunfärbungen des HIF-1alpha, die mehr als 35 % des Präparats umfassten, war die Überlebensdauer der Patienten kürzer als bei geringerer Immunfärbung [30].

In archivierten Nephrektomie-Gewebeproben von Patienten mit metastasiertem klarzelligem RCC wurde der Expressionsspiegel von HIF-1alpha und HIF-2alpha mittel Immunoblot-Analyse bestimmt. Beide HIF-alpha waren deutlich mit der Sensitivität gegenüber Sunitinib assoziiert, d.h. Patienten mit einem hohen Spiegel an HIF-1alpha oder HIF-2alpha hatten eine gute Chance positiv auf die Behandlung mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor anzusprechen. Bei 76 % der Patienten mit hoher Expression des HIF-2alpha im Tumor (13 von 17) gegenüber nur 13 % (2 von 15) mit niedrigem HIF-2alpha wurde ein objektives Ansprechen auf Sunitinib beobachtet [31].

Ki-67

Die immunhistochemische Färbung des Proliferationsmarkers Ki-67 ist eine verbreitet genutzte pathologische Routinediagnostik. Beim klarzelligen RCC gilt der immunhistochemische Nachweis von Ki-67 als prognostischer Indikator biologischer Aggressivität. In einer Studie an klarzelligen RCC unterschiedlicher Stadien mit unterschiedlichen Differenzierungsgraden waren der Ki-67-Index und Metastasen signifikante unabhängige Prognosefaktoren [32].

Verfasser: Prof. Dr. Dr. Joachim F. Schindler

- [1] Sun M, Shariat SF, Cheng C, et al. 2011. Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. *Eur Urol* 60:644-661.
- [2] Finley DS, Pantuck AJ, Beldegrun AS, 2011. Tumor biology and prognostic factors in renal cell carcinoma. *Oncology* 16 (suppl 2):4-13.
- [3] Eisengart LJ, MacVicar GR, Yang XJ, 2012. Predictors of response to targeted therapy in renal cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 136:490-495.
- [4] Orsola A, Trias I, Raventós CX, et al. 2005. Renal collecting (Bellini) duct carcinoma displays similar characteristics to upper tract urothelial cell carcinoma. *Urology* 65:49-54.
- [5] Pfaffenroth EC, Linehan WM, 2008. Genetic basis for kidney cancer. Opportunity for disease-specific approaches to therapy. *Expert Opin Biol Ther* 8:779-790.
- [6] Toro JR, Nickerson ML, Wei MH, et al. 2003. Mutations in the fumarate hydratase gene cause hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer in families in North America. *Am J Hum Genet*. 73:95-106.
- [7] Pavlovich CP, Walther MM, Eyer RA, et al. 2002. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol* 26:1542-1552.
- [8] Hes O, Petersson F, Kuroda N, et al. 2013. Renal hybrid oncocytic/chromophobe tumors - a review. *Histol Histopathol* 28:1257-1264.
- [9] Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. 2001. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 19:1649-1657.
- [10] Cindolo L, Chiodini P, Gallo C, et al. 2008. Validation by calibration of the UCLA integrated staging system prognostic model for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy. *Cancer* 113:65-71.
- [11] Frank I, Blute ML, Chevillat JC, et al. 2002. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol* 168:2395-2400.
- [12] Ficarra V, Martignoni G, Lohse C, et al. 2006. External validation of the Mayo Clinic Stage, Size, Grade and Necrosis (SSIGN) score to predict cancer specific survival using a European series of conventional renal cell carcinoma. *J Urol* 175:1235-1239.
- [13] Zigeuner R, Hutterer G, Chromecki T, et al. 2010. External validation of the Mayo Clinic stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clear-cell renal cell carcinoma in a single European centre applying routine pathology. *Eur Urol* 57:102-109.
- [14] Rini BI, Zhou M, Aydin H, et al. 2010. Identification of prognostic genomic markers in patients with localized clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). *J Clin Oncol* 28:15s (suppl; abstr 4501).
- [15] Magera Jr JS, Leibovich BC, Lohse CM, et al. 2008. Association of abnormal preoperative laboratory values with survival after radical nephrectomy for clinically confined clear cell renal cell carcinoma. *Urology* 71:278-282.
- [16] Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. 1999. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 17:2530-2540.
- [17] Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. 2002. Interferon- α as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 20:289-296.
- [18] Mekhail TM, Abou-Jawde RM, BouMerhi G, et al. 2005. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 23:832-841.
- [19] Heng DYC, Xie W, Regan MM, et al. 2009. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 27:5794-5799.
- [20] Choueiri TK, Vaziri SA, Jaeger E, et al. 2008. von Hippel-Lindau gene status and response to vascular endothelial growth factor targeted therapy for metastatic clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 180:860-865.
- [21] Neshat MS, Mellinger IK, Tran C, et al. 2001. Enhanced sensitivity of PTEN-deficient tumors to inhibition of FRAP/mTOR. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:10314-10319.
- [22] Tsavachidou-Fenner D, Tannir N, Tamboli P, et al. 2010. Gene and protein expression markers of response to combined antiangiogenic and epidermal growth factor targeted therapy in renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 21:1599-1606.
- [23] Rioux-Leclercq N, Fergelot P, Zerrouki S, et al. 2007. Plasma level and tissue expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinoma: a prospective study of 50 cases. *Hum Pathol* 38:1489-1495.
- [24] Klatte T, Böhm M, Nelius T, et al. 2007. Evaluation of peri-operative peripheral and renal venous levels of pro- and anti-angiogenic factors and their relevance in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int* 100:209-214.
- [25] Rini BI, Michaelson MD, Rosenberg JE, et al. 2008. Antitumor activity and biomarker analysis of sunitinib in patients with bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 26:3743-3748.
- [26] Bui MHT, Seligson D, Han K-R, et al. 2003. Carbonic anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: implications for prognosis and therapy. *Clin Cancer Res* 9:802-811.
- [27] Atkins M, Regan M, McDermott D, et al. 2005. Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin 2 therapy for renal cancer. *Clin Cancer Res* 11:3714-3721.
- [28] Choueiri TK, Regan MM, Rosenberg JE, et al. 2010. Carbonic anhydrase IX and pathological features as predictors of outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *BJU Int* 106:772-778.
- [29] Choueiri TK, Cheng S, Qu AQ, et al. 2013. Carbonic anhydrase IX as a potential biomarker of efficacy in metastatic clear-cell renal cell carcinoma patients receiving sorafenib or placebo: Analysis from the treatment approaches in renal cancer global evaluation trial (TARGET). *Urol Oncol-Semin Ori* 31:1788-1793.
- [30] Klatte T, Seligson DB, Riggs SB, et al. 2007. Hypoxia-inducible factor 1alpha in clear cell renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 13:7388-7393.
- [31] Patel P, Chadalavada R, Ishill N, et al. 2008. Hypoxia-inducible factor (HIF) 1 α and 2 α levels in cell lines and human tumor predicts response to sunitinib in renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 26 (Suppl):[abstr 5008].
- [32] Rioux-Leclercq N, Turlina B, Bansard J-Y, et al. 2000. Value of immunohistochemical Ki-67 and p53 determinations as predictive factors of outcome in renal cell carcinoma. *Urology* 55:501-505.

Metastasiertes Nierenzellkarzinom

Mikrogefäßfläche als Prädiktor für Sorafenib-Ansprechen

Verschiedene Biomarker wurden bei Patienten mit Nierenzellkarzinom (RCC) bereits daraufhin untersucht, ob sie als potenzielle Prädiktoren für das Ansprechen auf Sorafenib geeignet sind. Dennoch gibt es für Sorafenib bislang keine validierten prädiktiven Biomarker. Aktuell wurden Zusammenhänge zwischen den prätherapeutischen Spiegeln der Zielmoleküle des Sorafenibs wie auch der Mikrogefäßfläche und der Aktivität des Tyrosinkinase-Inhibitors bei den damit behandelten RCC-Patienten analysiert.

Mittels einer quantitativen Immunfluoreszenz-basierten Methode wurden die Expressionsgrade der durch Sorafenib inhibierten Zielmoleküle vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF), VEGF-Rezeptor-1 (VEGF-R1), VEGF-R2, VEGF-R3, cRAF, B-RAF, c-Kit und platelet-derived growth factor receptor β (PDGFR- β) in einem Kollektiv von 96 mit Sorafenib behandelten Patienten bestimmt. Die Vaskularisierung der Tumorgewebeprobe wurde

durch Messungen der Mikrogefäßfläche nach CD-34-Färbung ermittelt.

Nach RECIST 1,0 hatten erstaunliche 19 % der Patienten des Kollektivs ein partielles oder komplettes Ansprechen auf Sorafenib. Bei keinem der Zielmoleküle von Sorafenib stand jedoch der Expressionsgrad im Zusammenhang mit dem Therapieansprechen und dem progressionsfreien Überleben.

Andererseits bestand bei einer größeren Mikrogefäßfläche die erhöhte Wahr-

Es bestand ein Zusammenhang zwischen der Mikrogefäßfläche im Nephrektomiegewebe und dem Ansprechen der Patienten mit Nierenzellkarzinom auf Sorafenib.

Das Ergebnis sollte dazu ermutigen – so die Untersucher – die Mikrogefäßfläche von Nierenzellkarzinomen als Prädiktor für das Ansprechen auf Sorafenib zu validieren, und sie auch bei anderen antiangiogenen Therapien zu prüfen.

lichkeit des Ansprechens auf Sorafenib. Dieser Zusammenhang war von anderen bekannten prädiktiven Faktoren (Performance-Status, Laktatdehydrogenase, Kalzium-Spiegel und Hämoglobin-Konzentration) unabhängig. *Red. ◀*

Aziz SA, Szol JA, Albiges L, et al. 2014. Microvessel area as a predictor of sorafenib response in metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Cell Int* 14:4.

Klarzelliges Nierenzellkarzinom

Klinische Bedeutung des präoperativen Gesamtcholesterins

Das Nierenzellkarzinom (RCC) gehört zu den Krebsentitäten, die im Zusammenhang mit Adipositas stehen. Als Risikofaktoren wurden zudem Hypertonie und Zigarettenrauchen identifiziert, die epidemiologisch eng mit Dyslipidämie assoziiert sind. Allerdings kann die Höhe des Spiegels an Gesamtcholesterin bei verschiedenen Krebsarten unterschiedliche prädiktive Konsequenzen haben. In diesem Zusammenhang wurde die klinische Bedeutung des präoperativen Spiegels an Gesamtcholesterin bei Patienten mit klarzelligem RCC analysiert.

Die retrospektive Analyse konnte auf Daten von 364 aufgrund eines klarzelligem RCC nephrektomierter Patienten zurückgreifen. Der Spiegel an Gesamtcholesterin betrug bei

den 273 Männern im Mittel 190 mg/dl und bei den 91 Frauen 201 mg/dl.

Niedrige Spiegel an Gesamtcholesterin standen im Zusammenhang mit einem symptomatischen Tumor, einem fortgeschrittenen TNM-Stadium, einem höheren Differenzierungsgrad, mikroskopischer Veneninfiltration, einem schlechten Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS), größeren Tumoren, einem erhöhten Spiegel an C-reaktivem Protein und einem niedrigen Hämoglobinspiegel.

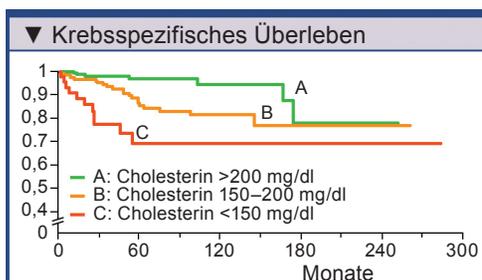
Patienten mit einem relativ niedrigen präoperativem Spiegel an Gesamtcholes-

Ein niedriger präoperativer Spiegel an Gesamtcholesterin steht bei Patienten mit einem klarzelligem RCC im Zusammenhang mit verkürztem krebsspezifischem Überleben und ist ein unabhängiger Prädiktor für eine ungünstige Prognose.

Die Berücksichtigung des präoperativen Gesamtcholesterinspiegels könnte die Grundlage der prognostischen Risikobewertung des klarzelligem RCC sinnvoll verstärken.

terin hatten eine kurze rezidivfreie Überlebensphase ($p=0,04$). In der multivariaten Analyse erwies sich der präoperative Gesamtcholesterinspiegel in Ergänzung zum pT-Stadium, M-Stadium, Differenzierungsgrad, und dem ECOG-PS als unabhängiger Prädiktor für krebsspezifisches Überleben (**Abb.**). *Red. ◀*

Ohno Y, Nakashima J, Nakagami Y, et al. 2014. Clinical implications of preoperative serum total cholesterol in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Urology* 83:154-158.



Prostatakarzinom Gleason Score 6: Prädiktoren einer ungünstigen Pathologie bei Kandidaten für Active Surveillance

Bei Prostatakrebs-Patienten bestand in zahlreichen Studien eine nicht unerhebliche Diskrepanz zwischen dem aus der Biopsie und dem bei der radikalen Prostatektomie ermittelten Gleason Score. Es ist davon auszugehen, dass ein Upgrading des Gleason Score bei etwa einem Drittel der Tumoren mit dem bei der Biopsie dokumentierten Gleason Score 5-6 stattfindet. In einer bevölkerungsbasierten Kohorte wurden Patienten mit Prostatakrebs Gleason Score 6, die Kandidaten für Active Surveillance waren, Prädiktoren für ein Upgrading und Upstaging analysiert.

Aus dem schwedischen nationalen Krebsregister wurden 13 159 Männer identifiziert, die zwischen 2007 und 2011 mit einem T1c/T2 Prostatakarzinom Gleason Score 6 diagnostiziert worden waren. Von ihnen unterzogen sich 4 500 der radikalen Prostatektomie. Angaben zum Ausmaß des Prostatakrebses in den Biopsiestanzen lagen von 2 205 Männern vor.

Bei der radikalen Prostatektomie stellte sich bei 50 % der Männer ein nachteiliger pathologischer Befund heraus. Auch von

den Patienten, die bei sechs verschiedenen Active-Surveillance-Protokollen die Aufnahmekriterien in erfüllten lagen die jeweiligen Anteile negativer Pathologie zwischen 33 % und 45 %. Bei allen dieser Programme erwies sich eine PSA-Dichte $>0,15$ ng/ml/cm³ als signifikanter Prädiktor für eine negative Pathologie.

Die univariate Analyse ergab höheres Alter, geringes Prostatavolumen, höherer PSA-Spiegel, höhere PSA-Dichte, klinisches Stadium T2 (vs. T1c) und eine größere Anzahl positiver Biopsiestanzen als

Mehr als ein Drittel der Prostatakrebs-Patienten, auf die die stringentesten Auswahlkriterien für Active Surveillance zutrafen, hatten bei der radikalen Prostatektomie eine ungünstige Pathologie.

In Active-Surveillance-Programmen – so die Untersucher – sollten auch die PSA-Dichte und die Ausdehnung des Krebses Berücksichtigung finden.

Prädiktoren für eine negative Pathologie. In der multivariaten Analyse waren höheres Alter, ein Prostatavolumen <40 ml, ein höherer PSA-Wert, das klinische Stadium T2, eine PSA-Dichte $>0,15$ ng/ml/cm³ und sechs oder mehr positive Stanzen signifikante Prädiktoren einer Höherstufung bei der Pathologie. *Red.* ◀

Vellekoop A, Loeb S, Folkvaljon Y, Stattin P, 2014. Population based study of predictors of adverse pathology among candidates for active surveillance with Gleason 6 prostate cancer. *J Urol* 191:350-357.

Entwicklung und Prädiktoren des physischen Aktivitätsniveaus nach radikaler Prostatektomie

Die körperliche Aktivität von Prostatakrebs-Patienten nimmt nach radikaler Prostatektomie deutlich ab. Bislang wurde jedoch nicht analysiert, wie weitgehend die verschiedenen Lebensbereiche (Beruf, Sport und Haushalt) davon betroffen sind. Daher wurde in einer belgischen Studie die zeitliche Entwicklung des gesamten Umfangs körperlicher Aktivitäten bei Prostatakrebs-Patienten nach radikaler Prostatektomie analysiert. Zugleich wurde nach prädiktiven Faktoren für deren Schwund nach radikaler Prostatektomie gefahndet.

Von insgesamt 240 Prostatakrebs-Patienten, bei denen eine offene oder Roboter-assistierte radikale Prostatektomie vorgesehen war, wurde der computergestützte flämische Fragebogen zu körperlicher Aktivität mehrfach ausgefüllt. Die Baseline-Angaben bezogen sich auf das Jahr vor der Operation, und diejenigen sechs Wochen sowie drei, sechs und zwölf Monate danach jeweils auf den vorausgegangenen Monat.

Die körperliche Aktivität sank in den sechs Wochen nach dem Eingriff insgesamt um 10 %. Bis zum dritten Monat waren es nur noch -3 %, und nach sechs wie auch nach zwölf Monaten noch -2 %.

Dieser Trend stimmte mit der Entwicklung der körperlichen Aktivitäten im Beruf, im Sport und im Haushalt überein: Berufstätige (n=89) -56 %, -22 %, -9 % bzw. -10 % und sportlich aktive Männer (n=171) -72 %, -26 %, -21 % bzw. -17 %. Die Beschäftigung im Haushalt schränkten die Männer (n=240) zunächst um 36 % ein und waren danach wieder uneingeschränkt tätig.

Bei jüngeren Patienten war der Abfall der gesamten körperlichen Aktivität nach der radikalen Prostatektomie stärker ausgeprägt als bei den älteren Patienten. Ihre Ausgangswerte lagen auch über denen der älteren Männer. Von den selbstständig Be-

Das Niveau der körperlichen Aktivitäten (gesamt, Beruf, Sport und Haushalt) waren bei den Patienten sechs Wochen nach der radikalen Prostatektomie signifikant reduziert und stieg danach rapide auf den Umfang vor der Operation an.

Bei den Männern mit Roboter-assistierter Prostatektomie wurde keine schnellere Regeneration ermittelt als bei denen mit offener Operation.

rufstätigen wurde die physische Aktivität bis sechs Wochen nach der OP um 15 % reduziert, und stieg danach sofort wieder auf den vollen Umfang.

Anders als in einer früheren Untersuchung verlief die Regeneration bei Patienten, die eine Roboter-assistierte laparoskopische radikale Prostatektomie gewählt hatten, nicht schneller als bei denen mit offener Operation. *Red.* ◀

Geraerts I, van Poppel, Devoogdt N, et al. 2014. Progression and predictors of physical activity levels after radical prostatectomy. *BJU Int* [Epub ahead of print].

ED, penile Atherosklerose und koronare Vaskulopathie bei Herztransplantatempfängern

Bei Männern mit chronischer Herzinsuffizienz wurde eine hohe Prävalenz der erektilen Dysfunktion (ED) festgestellt. Heute wird Patienten mit Herzkrankheiten im Endstadium durch eine Herztransplantation vielfach ein langfristiges normales Leben ermöglicht. Somit treten Faktoren, die die Lebensqualität von Herztransplantatempfängern negativ beeinflussen wie die ED, vermehrt ins klinische Blickfeld. In diesem Zusammenhang sollten Prävalenz und Pathogenese von ED und ihr Zusammenhang mit Koronarvaskulopathie evaluiert werden.

Die Pilotstudie wurde mit 77 Herztransplantatempfängern an der Universität Padua durchgeführt. Die Nachbeobachtungszeit betrug 9 ± 6 Jahre.

Vor der Herztransplantation hatten 19 Patienten (24 %) ED. Nach der Transplantation waren es 50 (65 %). Ihr Alter lag signifikant über dem der transplantierten Männer ohne ED ($64 \pm 6,6$ versus $57,6 \pm 10,9$). Die 5-Punkte-Version zur erektilen Funktion des International Index of Erectile Function (IIEF-5) ergab bei Patienten mit ED einen Score von $10,5 \pm 5,7$ gegenüber $24,9 \pm 3,4$ bei denen ohne ED.

Männer mit und ohne ED unterschieden sich nicht bezüglich des metabolischen Status, BMI, der Nierenfunktion und der

Abstoßungsrate. In beiden Gruppen lagen die Spiegel an Gesamttestosteron und LH im Plasma im Normbereich.

Bei der penilen Farb-Doppler-Ultraschalluntersuchung zeigte sich bei Vorliegen von ED eine erhöhte Intima-Media-Dicke der kavernen Arterie mit Mittelwerten im pathologischen Bereich. Zudem wurde eine höhere Prävalenz an kavernen Plaques als bei potenter erektiler Funktion beobachtet (26,7 % versus 5,2 %).

Bei der Ultraschall-Untersuchung der Arteria carotis und der Femoralarterie wurde eine höhere Inzidenz an vaskulären Plaques bei den ED-Patienten beobachtet als bei Patienten ohne ED. Das kann als Bestätigung der systemischen Involvement bei ED gewertet werden.

Erektile Dysfunktion belastet einen Großteil der Herztransplantatempfänger – insbesondere diejenigen bei denen initial eine ischämische Kardiomyopathie vorlag.

Die ED in dieser Patientengruppe steht im Zusammenhang mit dem vermehrten Auftreten von vaskulären Plaques und Kardiomyopathie. Es wird empfohlen das Gesundheitsproblem in das REHA-Programm nach Herztransplantation aufzunehmen.

Bei Patienten mit ED waren sowohl die Inzidenz als auch die Schwere von Koronarvaskulopathie größer als bei denen ohne ED. Als diesbezügliche Prädiktoren wurden nur das Serum-Testosteron und das Vorliegen von Plaques registriert. Insbesondere dem Testosteron schien eine Schutzfunktion vor Koronarvaskulopathie zuzukommen. *Red. ◀*

Caretta N, Feltrin G, Tarantini G, et al. 2013. Erectile dysfunction, penile atherosclerosis, and coronary artery vasculopathy in heart transplant recipients. *J Sex Med* 10:2295-2302.

Korrelation zwischen peripherem arteriellem Tonus und penilen Doppler-Parametern?

Der Zusammenhang zwischen systemischer Atherosklerose und erektiler Dysfunktion (ED) ist heute hinreichend gut belegt. Während der Erektion kann mit Doppler-Ultraschall die systolische Spitzengeschwindigkeit (PSV) als Nachweis arterieller Ursachen der ED wie auch die enddiastolische Geschwindigkeit (EDV) zum Aufspüren einer veno-okklusiven Dysfunktion genutzt werden. Aktuell sollte geprüft werden, ob der periphere arterielle Gefäßtonus (PAT) mit den Ergebnissen der penilen Blutströmung mit Farb-Doppler-Ultraschall korreliert und letztere gegebenenfalls substituieren kann.

An der Studie beteiligten sich 50 ED-Patienten [Alter: $51,1$ ($21-74$) Jahre] mit einem mittleren International Index of Erectile Function (IIEF) Score von $28,6$. Neben der penilen PSV und der EDV wurden mittels einer Endo-PAT200 anhand des Augmentationsindex (AI) die arterielle Steifigkeit und anhand des reaktiven Hyperämieindex (RHI) die endotheliale Vasodilatation bewertet.

Bei der penilen Farb-Doppler-Ultraschalluntersuchung wurde bei 58 % der Männer ein

verminderter arterieller Einstrom (PSV, ≤ 30 cm/s) festgestellt und bei 48 % lag aufgrund abnormer EDV (≥ 3 cm/s) eine veno-okklusiv Dysfunktion vor.

Mittels der Endo-PAT-Technologie wurde an Fingern der linken Hand bei 54 % der Patienten eine verringerte endotheliale Relaxation (RHI $\leq 1,8$) und bei 44 % eine erhöhte arterielle Steifigkeit (AI ≥ 3) festgestellt.

Die PAT und Doppler-Parameter zeigten eine schlechte Korrelation. Weder aus

Im untersuchten Studienkollektiv war der periphere arterielle Gefäßtonus bei Patienten mit erektiler Dysfunktion kein verlässlicher Prädiktor der Befunde mit peniler Farb-Doppler-Ultraschalluntersuchung.

Bei der eingehenden Untersuchung von Patienten mit ED ist die Endo-PAT-Technologie keine geeignete Methode, um die Ätiologie der Erektionsprobleme aufzuklären und somit auch kein adäquater Ersatz für die penile Doppler-Ultraschalluntersuchung.

der PSV noch aus der AI ließ sich in univariaten oder multivariaten Modellen auf die PSV oder die EDV schließen. *Red. ◀*

Saeger CM, Li J, Shoskes A, 2013. Lack of predictive correlation between peripheral arterial tone and colour flow Doppler parameters in men with erectile dysfunction. *BJU Int* 112:E186-E190.

Retrograde Ejakulation und Sexualstörungen bei Diabetikern

Retrograde Ejakulation kann durch Diabetes hervorgerufen werden. Bislang ist allerdings wenig über die Prävalenz der Ejakulationsstörung bei diabetischen Männern bekannt. Zudem fehlen Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen retrograder Ejakulation bei Diabetikern und anderen Sexualstörungen wie insbesondere erektiler Dysfunktion (ED).

Retrograde Ejakulation wird des Öfteren medikamentös mit α -Agonisten, Anticholinergika oder Antihistaminika behandelt. Bei Kinderwunsch lässt sich bei retrograder Ejakulation in einigen Fällen der antegrade Samenerguss auch durch Elektrovibration der Glans oder durch transrektale Elektrostimulation herbeiführen.

In der aktuellen Studie wurden Ejakulate und post-ejakulatorischer Urin von 26 diabetischen Männern und 16 nicht-diabetischen Kontrollprobanden jeweils im Alter zwischen 30 und 55 Jahren nach 3- bis

7-tägiger Karenzzeit untersucht. Als retrograde Ejakulation wurde das Auffinden von mehr als einer Million Spermatozoen im post-ejakulatorischen Urin definiert.

Bei 9 der 26 Diabetiker aber bei keinem der Kontrollprobanden lag eine retrograde Ejakulation vor. Diabetische Männer mit retrograder Ejakulation waren im Mittel älter und der Diabetes bestand bei ihnen bereits länger als bei den Diabetikern ohne retrograde Ejakulation. Diabetische Komplikationen wie auch Adipositas und Stoffwechselstörungen zeigten keine Assoziation mit retrograder Ejakulation.

In dem Kollektiv von Diabetikern trat bei jedem dritten Mann retrograde Ejakulation auf, während das bei keinem der Kontrollprobanden der Fall war.

Der Zusammenhang von Diabetes und retrograder Ejakulation sollte bei Fertilitätspatienten beachtet und gegebenenfalls bei Männern mit geringem Ejakulatvolumen der post-ejakulatorische Urin auf Spermien untersucht werden.

Beim International Index of Erectile Function (IIEF) waren Diabetiker mit retrograder Ejakulation 10 Punkte schlechter als Diabetiker ohne retrograde Ejakulation. Nur beim sexuellem Verlangen bestand zwischen beiden Gruppen kein Unterschied. *Red. ◀*

Fedder J, Kaspersen MD, Brandslund I, Hojgaard A, 2013. Retrograde ejaculation and sexual dysfunction in men with diabetes mellitus: a prospective, controlled study. *Andrology* 1:602-606.

Körperliches Training und die Sexualfunktion bei adipösen Männern

Adipositas und körperliche Inaktivität stehen häufig im Zusammenhang mit erektiler Dysfunktion (ED) und Hypogonadismus. Mit der Aufnahme sportlicher Aktivität ist die Erwartung an Fettabbau sowie verbesserten Funktion im sexuellen und endokrinen Bereich verknüpft. In diesem Zusammenhang wurde geprüft, inwieweit sich zwei unterschiedliche ausgedehnte Trainingsprogramme bei adipösen Männern auf anthropometrische Parameter, die erektile Funktion und den Testosteronspiegel auswirken.

Körperzusammensetzung, Insulinresistenz und endotheliale Funktion verbessern sich bei regelmäßiger körperlicher Aktivität. Ferner gibt es starke Indizien für die Bedeutung physischer Betätigung für den Erhalt der normalen erektilen Funktion.

Für die Studie wurden 90 übergewichtige oder adipöse Männer von 30 bis 60 Jahren (im Mittel 44 Jahre) mit körperlich inaktiver Lebensweise rekrutiert. Alle Teilnehmer erhielten eine Diätvorschrift mit täglich um 400 kcal reduzierter Energiezufuhr. Je 45 Männer wurden randomisiert einem kürzeren (<150 Min./Woche) und einem längeren (200–300 Min./Woche) Trainingsprogramm zugewiesen. Die Studiendauer betrug 24 Wochen. Der middle-

re Body Mass Index (BMI) lag in beiden Gruppen im Mittel bei 32 bis 33 kg/m². Der Baseline-Testosteronspiegel betrug in beiden Gruppen ca. 11,8±0,8 nmol/l. Die Trainingsdauer betrug in den Gruppen 105±9 und 236±9 Min./Woche. Das Studienprogramm wurde von 6 bzw. 9 Teilnehmern vorzeitig abgebrochen.

Bei längerem Training verbuchten die Männer eine deutlich höhere Gewichtsabnahme (-5,9±0,7 kg) als bei kürzerem Training (-2,9±0,7 kg). Gleiches wurde für die Verringerung des Bauchumfangs (-5,2±0,7 cm bzw. 2,7±0,7 cm) und die Abnahme der Fettmasse (-4,7±1 kg bzw. -1,1±0,8 kg) registriert. Auch der Spiegel an Gesamttestosteron erhöhte sich bei ausgedehntem Training um 2,1±0,5 nmol/l deutlich stärker als

Bei moderatem Training pro Woche verbessern sich die Sexualfunktion, der Testosteronspiegel und die Körperzusammensetzung stärker als bei kürzeren Trainingseinheiten.

Da in der Studie eine Gruppe mit ausschließlich diätetischer Intervention fehlte, ist die Zuordnung der Effekte zu verringerter Energiezufuhr und körperlicher Aktivität erschwert. Andererseits scheint das Ergebnis deutlich positiverer Verbesserung auf allen Gebieten bei zeitlich länger ausgedehnten Trainingseinheiten verlässlich und einleuchtend zu sein.

bei kürzerem Training (0,8±0,5 nmol/l). Die 5-Punkte-Version zur erektilen Funktion des International Index of Erectile Function (IIEF-5) verbesserte sich bei längerem Training um 2,6±0,5 Punkte und bei kürzerem Training um 1,8±0,5 Punkte. Die Verbesserung des IIEF-5 Score stand signifikant im Zusammenhang mit der Abnahme des Bauchumfangs wie auch der Fettmasse. *Red. ◀*

Khoo J, Tian H-H, Tan B, et al. 2013. Comparing effects of low- and high-volume moderate-intensity exercise on sexual function and testosterone in obese men. *J Sex Med* 10:1823-1832.

Androgenrezeptoren in der Vorhaut bei Jungen mit und ohne Hypospadie

Die Grundlagen der normalen Entwicklung des Genitaltrakts auf molekularer Ebene sind erst in der Aufklärung begriffen. In diesem Zusammenhang wurden die Spiegel an Androgenrezeptoren (AR) in der Vorhaut von Jungen mit und ohne Hypospadie verglichen.

Die Ätiologie der Hypospadie hat sich trotz anatomischer und histologischer Modellstudien nicht klären lassen. Andererseits wurden genetische, endokrine und Milieu bedingte Mechanismen propagiert.

In der bei Zirkumzisionen gewonnenen Vorhaut von 40 Jungen (20 mit Phimose und 20 mit Hypospadie) wurde der Gehalt an AR-mRNA und AR-Protein im Vorhautgewebe mittels quantitativer Realzeit-Polymerase-Kettenreaktion (rtPCR) bzw. Western-Blot bestimmt.

Bei den Jungen mit Hypospadie lag der urethrale Meatus in sieben Fällen im Be-

reich des distalen Penis und in neun Fällen koronal. Vier Jungen hatten eine Hypospadia sine Hypospadia. Die Operation erfolgte im Durchschnitt etwa 30 Monate nach der Geburt. In der Gruppe der Patienten mit Phimose wurde durchschnittlich mit 62 Monaten operiert.

Die Bestimmung der AR-mRNA mittels rtPCR ergab bei den Jungen mit Hypospadie signifikant höhere Spiegel als bei den Jungen mit Phimose (28 vs. 15). Desgleichen wurde bei Vorliegen von Hypospadie eine höhere Konzentration an AR-Protein im Vorhautgewebe ermittelt (133 vs. 100). *Red. ◀*

Erhöhte Androgenrezeptor-mRNA- und -Proteinspiegel bei Jungen mit Hypospadie werden als biochemische Reaktion auf eine Störung der Androgenrezeptor-Signalkette gewertet.

In ähnlicher Weise wie der Organismus (männlich und weiblich) in der Ontogenie auf Androgenmangel mit der Heraufregulierung der AR-Expression reagiert, wird davon ausgegangen, dass die erhöhte AR-Expression in der Vorhaut bei Jungen mit Hypospadie auf einen Defekt der AR-Signalfunktion zurückzuführen ist.

Pichler R, Djedovic G, Klocker H, et al. 2013. Quantitative measurement of the androgen receptor in prepuces of boys with and without hypospadias. *BJU Int* 112:265-270.

Verbesserte Testosteronspiegel nach bariatrischer Operation

Adipöse Männer sind überproportional häufig von Androgenmangel und Subfertilität betroffen. Bei morbid adipösen Patienten wurden Veränderungen der Hormonspiegel vor und nach einer bariatrischen Operation erfasst.

Bei adipösen Männern kann sich ein aus dem Gleichgewicht geratener Sexualhormonstatus durch diätetisch herbeigeführte Gewichtsabnahme normalisieren. Diesbezüglich günstige Resultate wurden bei morbid adipösen Patienten auch nach einer bariatrischen Operation berichtet.

Untersucht wurden 20 morbid adipöse Männer, deren Sexualhormonspiegel vor und sechs Monate nach einer bariatrischen Operation bestimmt wurde. Sechs Monate nach der Operation hatte sich der

BMI von median 40,5 auf 34,8 kg/m² reduziert. Der Spiegel an Gesamttestosteron war von median 8,1 auf 13,2 nmol/l und der des freien Testosterons von 0,204 auf 0,251 nmol/l angestiegen, während der Estradiolspiegel zugleich von 149,5 auf 112,0 pmol/l gefallen war. Auch die Spiegel an FSH, LH und Sexualhormonbindendem Globulin (SHBG) waren signifikant angestiegen.

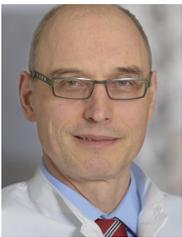
Bei jüngeren Patienten ≤ 35 Jahren waren die Veränderungen bezüglich des Gesamt- und des freien Testosterons deutlich

Die Verbesserung des allgemeinen Sexualhormonstatus nach bariatrischer Operation beschränkte sich im Wesentlichen auf jüngere Männer. Das mit der bariatrischen Operation verbundene günstigere Hormonprofil könnte sich verbessernd auf Sub- bzw. Infertilität auswirken, die bei jüngeren Männern häufig mit Adipositas im Zusammenhang steht.

stärker ausgeprägt als bei älteren Männern. *Red. ◀*

Facchiano E, Scaringi S, Veltri M, et al. 2013. Age as a predictive factor of testosterone improvement in male patients after bariatric surgery: preliminary results of a monocentric prospective study. *Obes Surg* 23:167-172.

Qualität in der Medizin?



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

19 000 Tote jährlich in deutschen Krankenhäusern durch vermeidbare Fehler. Mit dieser Schlagzeile machte der AOK Krankenhausreport 2014 in den letzten Wochen Schlagzeilen. Zweifelsohne lässt sich Vieles an dem AOK Krankenhausreport kritisieren, so handelt es sich bei den vorgestellten Daten um eine Literaturrecherche und die daraus abgeleiteten Zahlen stammen überwiegend aus US-amerikanischen Daten. Eigene Untersuchungen für Deutschland oder für AOK versicherte Personen fehlen. Trotzdem lassen sich aus internationalen Vergleichen sehr wohl Rückschlüsse auf das deutsche Gesundheitssystem schließen.

Letztlich spielt es aber keine Rolle ob rechnerisch 1 000, 5 000 oder 19 000 Menschen durch vermeidbare Fehler sterben, viel mehr ist die Frage, was Qualität im Gesundheitswesen bedeutet und wie sie optimiert werden kann. Hier lassen sich ganz verschiedene Aspekte diskutieren, neben der eigentlichen medizinischen Behandlungsqualität sind u.a. auch die Bereiche Prozessqualität, Kommunikationsverhalten, Qualitätssicherungsmaßnahmen, Fehlererfassungs- und Vermeidungssysteme, Subspezialisierung und Behandlungsmengen sowie Aus- und Weiterbildungskonzepte zu betrachten. Im Folgenden sollen hierzu einige Aspekte genauer beleuchtet werden.

Qualitätsstrukturen und Qualitätsmanagement in deutschen Krankenhäusern

Zwischenzeitlich gibt es in fast allen Kliniken Qualitätsbeauftragte, häufig sind auch, z.B. im Rahmen von Zertifizierungen, bestimmte Prozessabläufe beschrieben und nach DIN ISO oder OnkoZert Kriterien zertifiziert. Hier liegt der Schwerpunkt typischerweise auf der Beschreibung der Prozesse, die eigentliche Messung von Qualitätskriterien in der Behandlung ist vielfach dort nicht abgebildet. Die Beschreibung von Prozessen und das Festlegen von bestimmten Standards in Therapieabläufen ist ohne Zweifel eine wichtige Grundlage zur Erreichung bestimmter Qualitätsparameter. Die eigentliche Erfassung der Behandlungsqualität ist vielfach jedoch noch nicht implementiert.

Am Beispiel der operativen Medizin müssen perioperative Qualitäts-

merkmale von Langzeitergebnissen unterschieden werden. Im Rahmen eines Krankenhausaufenthaltes können perioperative Ereignisse prospektiv erfasst werden. Dieses geschieht z.B. nach dem Clavien-Dindo-System zur Erfassung von Komplikationen. Obwohl derartige Klassifikationssysteme zur Verfügung stehen, erfolgt in sehr vielen deutschen Kliniken keine prospektive Erfassung von unerwünschten Ereignissen. Die Ursache hierfür liegt weniger an dem Unwillen der Prozessbeteiligten, insbesondere auch der Ärzteschaft, sich auf diese Weise der Qualität des eigenen Handelns zu stellen. Viel mehr stehen ungenügende Ressourcen, sowohl in finanzieller als auch in personeller Hinsicht zur Verfügung, um eine solche Erfassung im täglichen Alltag durchzuführen. Insbesondere die Erfassung leichterer Komplikationen bedarf einer täglichen Überprüfung des Standardablaufes mit ent-

sprechender Dokumentation. Hierfür stehen im derzeitigen Gesundheitswesen keine Mittel zur Verfügung. Zweifelsohne ist eine solche prospektive Erfassung wünschenswert um Qualität vergleichbar zu machen und vor allen Dingen Strategien zu entwickeln, um die Häufigkeit von Komplikationen zu reduzieren.

Gleiches gilt für die Erfassung von unerwünschten Ereignissen im Sinne von „beinahe Unfällen“. In vielen Häusern ist inzwischen ein Critical Incident Reporting System (CIRS) implementiert. Nach entsprechender Einarbeitung der Mitarbeiter mit klarer Vermittlung, dass es bei der Erfassung solcher Ereignisse nicht darum geht „Schuldige“ auszumachen, sondern unerwünschte Ereignisse zu analysieren (z.B. Medikamentenverwechslungen), um in der Zukunft zu verhindern, dass sich gleichartige Fehlermechanismen wiederholen. Bei entsprechender Umsetzung

eines solchen Konzeptes lassen sich Prozesse vielfach verbessern und damit die Gesamtbehandlungsqualität erhöhen.

Behandlungsmengen und Subspezialisierung

Seit vielen Jahren besteht eine Diskussion über Mindestmengen bei verschiedenen Behandlungen. Zwar ist die wissenschaftliche Datenlage zu Mindestmengen nicht einheitlich, so lässt sich doch aus der Literatur deutlich belegen, dass insbesondere in der operativen Medizin, ein klarer Zusammenhang zwischen Erfahrungen des Operateurs, aber auch des gesamten Teams und der Klinik und der Behandlungsqualität besteht. Daher müssen bestimmte Fragen über die Struktur des deutschen Gesundheitssystems erlaubt sein: Soll jede Klinik tatsächlich jede Behandlung anbieten? Macht es Sinn, dass jeder Operateur das gesamte Spektrum seines Fachgebietes abdeckt? Ist es sinnvoll, dass Assistenzpersonal und instrumentierende Kräfte in einem Zentral-OP in allen operativen Disziplinen tätig werden? In all diesen Aspekten stößt das bisherige System an seine Grenzen.

Selbst in dem „kleinen“ Fachgebiet der Urologie sind die einzelnen OP-Verfahren inzwischen so komplex, dass sie sich mit höchster Qualität kaum von einer Person umsetzen lassen. Die Subspezialisierung ermöglicht hier einen Ausweg. Diese kann sowohl in der Hinsicht umgesetzt werden, dass nicht jede Fachabteilung alle Leistungen anbietet, als auch, dass in größeren Fachabteilungen Subdepartments geschaffen werden, um eine Qualitätsversorgung auf höchstem Niveau bieten zu können.

In solchen Konstrukten stellt sich dann schnell die Frage ob das bisherige System mit einem Chefarzt, mehreren Oberärzten und vielen Assistenzärzten noch haltbar ist. Zumindest erscheint die Einführung eines Sys-

tems mit spezialisierten Untereinheiten und eigener Liquidationsberechtigung der dort tätigen leitenden Ärzte einen Lösungsweg darzustellen.

Kommunikationsverhalten und regelmäßiges Training

Die operative Medizin hat sich in den letzten Jahrzehnten deutlich geändert. Neben der Entwicklung neuer OP-Techniken hat sich die Anzahl der verwendeten Instrumente und Geräte im Operationsaal stark erhöht. Zusätzlich sind an einem operativen Vorgang heutzutage oft viele und wechselnde Prozessbeteiligte eingebunden.

Im Gegensatz zu anderen Berufsgruppen wird jedoch in der Medizin nach wie vor ein regelhaftes Training mit der benutzten Technik, sowohl bzgl. der Bedienung als auch dem Umgang mit besonderen Situationen (z.B. intraoperativen Blutungen oder intraoperativen Herzkreislaufstillständen) nicht regelhaft trainiert. Nach einer einmaligen Einarbeitung in ein Gerät findet typischerweise keine Überprüfung der Kenntnisse mehr statt, auch wenn in der täglichen Routine häufig nur Teile der Möglichkeiten der jeweiligen Gerätschaft zum Einsatz kommt. Der Vergleich mit der Luftfahrt drängt sich auf: Durch regelmäßige Simulation von Abläufen lassen sich fatale Ereignisse deutlich reduzieren.

Bei komplexen operativen Prozeduren, ggf. noch verbunden mit technisch ausgereiften Gerätschaften kommt dem Teamaspekt eine zusätzliche wesentliche Bedeutung zu. Kommunikationsverhalten und Teamtrainings gehören derzeit selten zum Konzept der Qualitätssicherung in der Medizin. Hier ist ein Umdenken erforderlich. Operateure sollten sich über die Bedeutung des Assistenten als „Co-Pilot“ bewusst werden. Für häufig durchgeführte Eingriffe entstehen derzeit bereits spezialisierte Assistenzberufe im Sinne der chirurgisch technischen Assistenz. Hier-

durch werden die Abläufe beschleunigt und die Qualität der durchgeführten Handlungen erhöht.

Das Wissen in der Medizin wächst schnell, ebenso die Möglichkeiten in der operativen Medizin. Eingriffe die heute durchgeführt werden, waren teilweise noch vor wenigen Jahren in dieser Form nicht denkbar. Somit stellt sich zwangsläufig die Frage wie Operateure in einer ca. 30-jährigen Berufstätigkeit an neue operative Verfahren herangeführt werden können, um diese dann im klinischen Alltag auf hohem Standard durchführen zu können. Natürlich bedarf es auch hier entsprechender Ressourcen: Ohne entsprechende Freiräume, sich in dieser Hinsicht zu entwickeln und fortzubilden, lässt sich eine hohe Qualität nicht aufrechterhalten.

Das Fort- und Weiterbildungskonzept im deutschen Gesundheitswesen ist ebenfalls diskussionsbedürftig. Zwar gibt es für alle Fachdisziplinen gut ausgearbeitete Weiterbildungskurricula für die Ausbildung im Rahmen der Facharztausbildung. Die Umsetzung im täglichen Alltag gestaltet sich jedoch schwierig.

Ärzte in Weiterbildung sind typischerweise in Routineabläufe eingebunden und mit diesen Arbeiten ausgelastet. Keine Frage: Routine ist wichtig um Erfahrung zu sammeln. Es reicht nicht einmal einen Abdominalbefund zu erheben oder einmal eine Prostata zu tasten, um auch eine sichere Beurteilung durchführen zu können. Die Zeit die im Rahmen des Tagesablaufes erhobenen Befunde zu reflektieren und mit entsprechendem Fachärzten zu diskutieren ist häufig sehr knapp. Ausbildung findet nach dem Zufallsprinzip und dem Motto statt: „Wenn die Zeit es erlaubt“.

Für eine systematische theoretische Ausbildung ist in vielen Abteilungen gar kein Platz. Auch hier zeigt das deutsche Gesundheitssystem eine deutliche Schwäche: Im Gegensatz zu Lehrberufen, in denen regelhafte Zeiten zur theoretischen Aus-

bildung vorgesehen sind, ist dies in der ärztlichen Ausbildung nicht vorgesehen. Auch hier wird erneut ein Problem mit den zur Verfügung stehenden Ressourcen deutlich.

Zusätzlich stellt sich die Frage ob die in Deutschland an Chefärzte gebundenen und häufig langen Weiterbildungsermächtigungen sinnvoll sind. Gute Ausbildung lässt sich sehr wahrscheinlich besser mit kurzen Weiterbildungsermächtigungen und bezogen auf bestimmte Teilaspekte des jeweiligen Fachgebietes verwirklichen.

Nach der Facharztweiterbildung gibt es zwar das System der kontinuierlichen medizinischen Edukation (CME). CME-Punkte lassen sich relativ leicht generieren, das dort erworbene Wissen wird im Laufe eines Facharztlebens derzeit nicht erneut geprüft. Bei dem heutigen sehr schnellen Wissenszuwachs muss die Frage gestellt werden ob dies, wie bereits in anderen Ländern üblich, nicht sinnvoll ist. Auch hier zeigt sich ein Mangel im

deutschen Gesundheitssystem. Fachärzte, sowohl im Niedergelassenen- als auch im Klinikbereich sind mit der Durchführung patientenbezogener Leistungen so weit ausgelastet, dass die Zeit für ein regelmäßiges Selbststudium nicht ausreichend ist. Bei dem raschen Wissenszuwachs in der Medizin, erscheint ein Zeitkontingent von 10–20 % der Gesamtarbeitszeit für eine kontinuierliche Weiterbildung angemessen.

Fachorganisation und Politik gefordert

Zahlreiche weitere Aspekte ließen sich diskutieren, die Entwicklung der letzten Jahrzehnte mit zunehmender finanzieller Ressourcenverknappungen in verschiedenen Bereichen der Medizin hat dazu geführt, dass das System in seiner jetzigen Form an seine Grenzen stößt.

Die Aufgabe von Fachorganisationen muss es sein auf die Politik einzuwirken, damit dort deutlich wird, dass für die oben

genannten Punkte Mittel zur Verfügung stehen müssen. Möglicherweise sind gar nicht mehr Mittel im Gesundheitssystem (z.B. gemessen am Anteil der Ausgaben für das Gesundheitswesen am Bruttoinlandsprodukt) erforderlich, sondern nur ein besserer Einsatz derselben.

Neben Fachgesellschaften und Politik sind auch die Krankenversicherungen gefordert dies zu erkennen und entsprechende Strukturen zu fördern. Schließlich vermindert eine hohe Qualität in der primären Versorgung die Notwendigkeit von Folgemaßnahmen und reduziert damit Kosten.

Letztlich zum Wohle der Patienten, zum sozioökonomischen Vorteil und zur Zufriedenheit von Ärzten und anderen medizinischen Berufsgruppen. ◀

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

Herzfrequenzvariabilität und penile Tumescenz bei Männern mit normaler erektiler Funktion

Bei Patienten mit erektiler Dysfunktion (ED) wurde eine geringere Herzfrequenzvariabilität ermittelt, was auf eine Fehlfunktion der kardialen autonomen Steuerung schließen lässt. In diesem Zusammenhang wurde bei jungen Männern mit normaler sexueller Funktion (Selbsteinschätzung) die Assoziation zwischen der Herzfrequenzvariabilität in Ruhe und dem objektiven genitalen Ansprechen auf sexuelle Stimulation untersucht.

Veränderungen des autonomen Nervensystems (typischerweise erhöhte sympathische bei verminderter parasympathischer Aktivität) stehen in Verbindung mit einer verminderten Herzfrequenzvariabilität (Veränderbarkeit der Intervalle von Herzschlag zu Herzschlag). Letztere ist ein Prädiktor für Gesundheit und Langlebigkeit und steht im Zusammenhang mit sowohl physischen als auch mentalen Gesundheitsprozessen. Es wurde gezeigt, dass Männer mit ED im Vergleich zu sexuell gesunden Männern eine relative Verminderung der parasympathischen Aktivität und eine erhöhte sympathische Aktivität aufweisen.

An der Studie nahmen 59 Männer im mittleren Alter von 20 Jahren teil. Im Labor wurden elektrokardiographische Parameter in Verbindung mit peniler Plethysmographie in Ruhe und bei audiovisueller erotischer Stimulation aufgezeichnet.

Verschiedene Parameter der Herzfrequenzvariabilität standen im Zusammenhang mit einer größeren Zunahme der erektilen Tumescenz als Reaktion auf sexuelle Stimuli. Insgesamt ließ sich erkennen, dass ein relativ erhöhter parasympathischer Tonus – stellvertretend für eine gesunde autonome Herzfunktion – als prognostischer Faktor für besseres erektilen Ansprechen gelten kann.

Bei Männern ohne ED war ein relativ erhöhter parasympathischer Tonus prädiktiv für eine größere erektile Tumescenz.

Das Fehlen einer Assoziation der Herzfrequenzvariabilität und IIEF-Scores könnte an der geringen Streuung der sexuellen Funktionen bei den Probanden liegen.

Obwohl Parameter der Herzfrequenzvariabilität verlässliche Prädiktoren der erektilen Tumescenz in Labor waren, stand die Herzfrequenzvariabilität in Ruhe nicht im Zusammenhang mit den per International Index of Erectile Function (IIEF) ermittelten Indices der Sexualfunktion. Im Studienkollektiv lagen die IIEF-Scores in einem engen Bereich zwischen 26 und 30. Red. ◀

Harte CB. 2013. The relationship between resting heart rate variability and erectile tumescence among men with normal erectile function. J Sex Med 10: 1961-1968.

Adipositas mit Prostata­volumen und der Schwere von LUTS assoziiert?

Benigne Prostatahyperplasie (BPH) stellt für die älter werdende männliche Bevölkerung ein zunehmend belastendes Gesundheitsproblem mit zum Teil gravierenden urologischen Konsequenzen dar. Aus diesem Grund besteht ein wachsendes Interesse an modifizierbaren Risikofaktoren der BPH wie falsche Ernährung, Bewegungsmangel, gestörter Glukosestoffwechsel und Adipositas. In dieser Hinsicht wurde angestrebt, Verbindungen zwischen Adipositas, BPH und Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS) zu evaluieren.

Patienten aus dem Genitourinary BioBank Project des Princess Margaret Cancer Centre (Toronto, Kanada), die sich einem transrektalen Ultraschall sowie einer Prostatabiopsie unterzogen hatten und kein Nachweis von Prostatakrebs vorlag, wurden rekrutiert. Entsprechend dem BMI <25,0, 25,0–29,9 und ≥ 30 kg/m², galten die Männer als normalgewichtig, übergewichtig oder adipös.

Die beteiligten 1 613 Männer (mittleres Alter, 62,5 Jahre) waren überwiegend europäischen Ursprungs (73 %). Der mittlere BMI im Kollektiv wurde mit 27,1 kg/m²

(Bereich, 16,2–47,3 kg/m²) ermittelt. Davon wurden 329 Patienten (20,4 %) als adipös eingestuft.

Mit ansteigendem BMI nahm das Prostata­volumen schrittweise zu (Normalgewicht, 44 ml; Übergewicht 48 ml; Adipositas, 52 ml). Wie der BMI war auch das Körpergewicht – nicht aber die Körpergröße – signifikant mit dem Prostata­volumen assoziiert. Verschiedene ethnische Gruppen zeigten darin den gleichen Trend. Der Zusammenhang zwischen BMI und Prostata­volumen blieb bestehen, wenn in der Analyse Anwender von α -Blockern und 5 α -Reduktasehemmern gesondert

In der Querschnittsstudie stand ein höherer BMI zwar im Zusammenhang mit einem größeren Prostata­volumen, nicht aber mit der Schwere von LUTS.

Ähnlich konzipierte Studien hatten bezüglich der Assoziation zwischen Adipositas und LUTS unterschiedliche Ergebnisse geliefert. Eine positive Korrelation war insbesondere zwischen Bauchumfang und LUTS ermittelt worden.

berücksichtigt wurden. Zwischen der BMI-Kategorie und dem International Prostate Symptom Score (IPSS) bestand keine Korrelation. Dieses Ergebnis hatte auch in einem multivariablen Regressionsmodell Bestand. *Red. ◀*

Bhindi B, Margel D, Trottier G, et al. 2014. Obesity is associated with larger prostate volume but not with worse urinary symptoms: analysis of a large multiethnic cohort. *Urology* 83:81-87..

Assoziation zwischen Adipositas und LUTS

Inzidenz und Progression von Symptomen des unteren Harntrakts (LUTS) sind bei älteren Männern häufig eine Folge benigner prostatistischer Hyperplasie (BPH). Als mögliche Behandlungsstrategie von LUTS könnte die Intervention bei abänderbaren Lifestyle-Faktoren wie insbesondere die Korrektur von Übergewicht/Adipositas in Frage kommen. Diesbezüglich wurde die Assoziation zwischen Adipositas und dem Risiko für LUTS untersucht.

Die Analyse stützt sich auf Daten zweier Kohorten der Männer innerhalb der Health Professionals Follow-up Study. Die Teilnehmer machten Baseline-Angaben zu ihrer aktuellen Größe und ihrem Gewicht sowie zu ihrem Gewicht mit 21 Jahren. Ein Jahr später wurde ihr Bauchumfang und nachfolgend alle zwei Jahre ihr Gewicht abgefragt.

Bestehende LUTS wurden in einer Inzidenz-Kohorte mit Männern analysiert, die zu Beginn der Studie noch keine LUTS hatten (International Prostate Symptom Score [IPSS] 0-7). Nach Korrekturen für das Alter bestand mit zunehmender Adipositas (Bemessungsgrundlagen waren BMI, Bauch- und Hüftumfang sowie die Gewichtszunahme seit dem 21. Lebens-

jahr) ein signifikant erhöhtes Risiko für mäßige oder schwere LUTS (IPSS ≥ 8) [Hazard Ratio (HR) bei BMI (kg/m²) <21: 0,89; 23–<25: 1,0; 30–<35: 1,33; ≥ 35 : 1,70]. Für moderate oder schwere LUTS (IPSS ≥ 15) war die Assoziation noch deutlicher ausgeprägt.

Wenn die Teilnehmer die ersten LUTS verspürten, traten sie auch in die Kohorte ein, in der das Progressionsrisiko für LUTS analysiert wurde. Alterskorrigiert gab es bei höherem BMI und größerem Gewichtszuwachs seit dem 21. Lebensjahr eine signifikante Zunahme des Risikos für die Progression zu schweren LUTS (IPSS ≥ 20) [HR bei BMI (kg/m²) 23–<25: 1,0; ≥ 35 : 1,44]. Darüber hinaus deutete sich auch bei größerem Bauch-

Höhere Gesamt- oder abdominale Adipositas wie auch Gewichtszunahme im Erwachsenenalter standen in der prospektiven Studie im Zusammenhang mit erhöhter Inzidenz und Progression von LUTS.

Die Befunde verdeutlichen den Benefit der Vermeidung von LUTS bei Einhaltung eines normalen Körpergewichts. Sie lassen allerdings nicht erkennen, ob bzw. inwieweit sich bestehende LUTS bei Gewichtsreduktion bessern können.

und/oder Hüftumfang das erhöhte Risiko der LUTS-Progression an. Als risikobehaftet erwies sich auch ein deutlicher Gewichtszuwachs seit dem 21. Lebensjahr. *Red. ◀*

Mondul AM, Giovannucci E, Platz EA. 2014. A prospective study of obesity and incidence and progression of lower urinary tract symptoms. *J Urol* 191:715-721.

CAG-Polymorphismus des Androgenrezeptor-Gens Einfluss auf Ergebnis der Testosterontherapie bei hypogonadotropem Hypogonadismus

Zwischen der Anzahl aneinander gereihter CAG-Triplets im Exon 1 des Androgenrezeptor (AR)-Gens und der transkriptionellen Aktivität des AR besteht ein Zusammenhang. Doch über die Verbindung zwischen den CAG-Polymorphismus des AR-Gens und dem metabolischen Profil gibt es einander widersprechende Befunde. Zum einen wurde eine hohe Anzahl von CAG-Repeats mit niedrigen LDH-Cholesterinspiegeln und erhöhter Schwere von koronaren Herzkrankheiten in Zusammenhang gebracht [1]. Andererseits wurden bei einer hohen Anzahl an CAG-Repeats gravierende kardiovaskuläre Risikofaktoren festgestellt [2]. Inwieweit sich die Anzahl der CAG-Repeats bei der Testosteronsubstitution eines hypogonadotropen Hypogonadismus auswirkt, wurde bei Männern untersucht, die nach operativer Behandlung eines Hypophysenadenoms unter hypogonadotropem Hypogonadismus litten und mit Testosteron substituiert wurden [3, 4].

Allgemein wird von einer eher relativ geringen Prävalenz der Hypophysentumore ausgegangen. Andererseits wurde in einer Metaanalyse der enorm hohe Wert 16,7 % ermittelt (14,4 % in Autopsiestudien und 22,5 % in radiologischen Studien) [5]. Eine spätere Untersuchung in Großbritannien ergab eine Prävalenz von 77,6 Fällen eines Hypophysenadenoms auf 100 000 Einwohner [6].

An den aktuellen Studien waren 15 Männer [3] bzw. 12 Männer [4] beteiligt, die sich nach operativer Entfernung des Hypophysenadenoms einer Testosteron-Ausgleichsthe-

rapie aufgrund von hypogonadotropem Hypogonadismus unterzogen. Bestimmungen der Studienparameter erfolgten zu Beginn der Testosteronsubstitution und dann erneut nach 74 bis 84 Wochen. Alle Patienten wurden in Abhängigkeit ihrer spezifischen Hormondefizite mit adäquaten Dosen von Kortisonacetat, rekombinantem Wachstumshormon und Levothyroxin behandelt. Zudem wurde eine Genotypisierung der CAG-Repeats des AR-Gens vorgenommen.

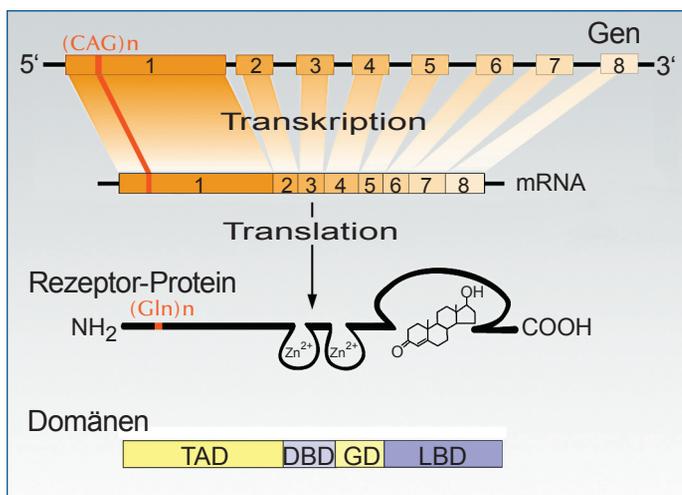
Der Testosteronspiegel stieg nach Einleitung der Testosterontherapie von $1,53 \pm 0,5$ auf $3,96 \pm 0,4$ ng/ml. Die Anzahl der CAG-Triplets des AR-Gens betrug $18,1 \pm 3,4$. Bei den Teilnehmern stand eine kürzere Sequenz des CAG-Repeat-Polymorphismus mit einer deutlich stärker ausgeprägten Verbesserung zahlreicher kardiovaskulärer Risikofaktoren im Zusammenhang [3]: Signifikante Reduzierungen wurden für das Körpergewicht, den Blutglukosespiegel, das HbA1c, das LDL-Cholesterin, die Triglyceride, die homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), und den systolischen

Bei Männern mit postoperativem hypogonadotropem Hypogonadismus wurden nach der Testosteron-Substitutionstherapie eindeutigere metabolische Verbesserungen [3] und Knochenmineraldichte-Erhöhungen [4] registriert, wenn ihr Androgenrezeptor-Gen eine geringe Anzahl an CAG-Wiederholungen aufwies, als bei einer langen repetitiven CAG-Sequenz.

Dieser Effekt war nicht von begleitenden Substitutionstherapien zur Kompensation der Hormondefizite durch Hypophysenfunktionsstörung abhängig.

wie auch diastolischen Blutdruck registriert. Das HDL-Cholesterin stieg signifikant an.

Bei zwölf Patienten wurden Serummarker des Knochenmetabolismus bestimmt und Knochenmineraldichtemessungen durchgeführt [4]. In der Gruppe veränderten sich die Serummarker während des Messintervalls kaum, wohingegen die Knochenmineraldichte zwar nur in geringem Maße aber signifikant zunahm. Die Veränderung der Knochenmineraldichte war negativ und signifikant mit der Anzahl der CAG-Triplets im AR-Gen korreliert. *Red. ◀*



Das Androgenrezeptor (AR)-Gen enthält acht Exons, die nach Transkription in mRNA und Spleißen miteinander verbunden sind. Im Exon 1 befindet sich eine unterschiedlich lange Sequenz von CAG-Triplets, die bei der Translation in das AR-Protein zum Poly-Glutamin (Gln)-Trakt übersetzt wird. Das große Exon 1 umfasst die Transaktivierungsdomäne (TAD). Die Exons 2-8 kodieren für die DNA-Bindungsdomäne (DBD), die Gelenkdomäne (GD) und die Ligandenbindungsdomäne (LBD).

- [1] Alevizaki M, Cimponeriu AT, Garofallaki M, et al. 2003. The androgen receptor gene CAG polymorphism is associated with the severity of coronary artery disease in men. *Clin Endocrinol* 59:749–755.
- [2] Haring R, Ernst F, Schurmann C, et al. 2012. The androgen receptor CAG repeat polymorphism as a risk factor of low serum testosterone and its cardiometabolic effects in men. *Int J Androl* 35:511–520.
- [3] Tirabassi G, delli Muti N, Corona G, et al. 2013. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism regulates the metabolic effects of testosterone replacement therapy in male postsurgical hypogonadotropic hypogonadism. *Internat J Endocrinol* 2013:816740.
- [4] Tirabassi GT, delli Muti N, Gioia A, et al. 2014. Effects of testosterone replacement therapy on bone metabolism in male post-surgical hypogonadotropic hypogonadism: focus on the role of androgen receptor CAG polymorphism. *J Endocrinol Invest* [Epub ahead of print].
- [5] Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al. 2004. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 101:613-619.
- [6] Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA, 2010. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clin Endocrinol (Oxf)* 72:377-382.

Kallmann-Syndrom und normosmischer hypogonadotroper Hypogonadismus – die gleiche komplexe Krankheit?

Hypogonadotroper Hypogonadismus (HH) ist eine fehlerhafte Entwicklung des Gonadotropin-releasing Hormon (GnRH)-Pulsgenerators sowie der hypothalamisch-hypophysär-gonadalen Achse während der Embryonalzeit. Beim Kallmann-Syndrom (KS) liegt eine genetische Erkrankung vor, bei der definitionsgemäß HH und Hyp-/Anosmie kombiniert auftreten. Andererseits reicht das Riechvermögen bei so genannter idiopathischer HH von Anosmie (KS) bis zu Normosmie (normosmische HH) [1]. Ferner wurden in letzter Zeit verschiedene Mutationen bei Genen wie FGFR1, FGF8, PROK2 und PROKR2 sowohl bei KS als auch bei normosmischer HH nachgewiesen. Damit verschwimmen die Grenzen zwischen hyp-/anosmischer und normosmischer HH, so dass unter Umständen klinisch von der gleichen komplexen Krankheit ausgegangen werden kann [2].

Die KS-Prävalenz beim männlichen Geschlecht liegt bei 1/4000 bis 1/10000 und ist deutlich höher (ca. 7:1) als beim weiblichen Geschlecht. Als ursächliche Mutationen gelten insbesondere Varianten von vier KAL-Genen. Beim KS wird von einer genetisch bedingten Aplasie des Bulbus olfactorius ausgegangen. Darüber hinaus treten häufig weitere Entwicklungsanomalien wie unilaterale Nierenagenesie, Corpus-callosum-Agenesie, kraniofaziale Asymmetrien, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Schallempfindungsstörungen, Ataxie und Synkinesie auf.

Bei Männern erfordert HH normalerweise die lebenslange Substitution mit Testosteron. Allerdings wurde bei ca. 10 % der betroffenen Patienten mit oder ohne partieller Pubertät von der spontanen Reversibilität des hypogonadotropen Hypo-

gonadismus im späteren Leben berichtet [3]. In der Regel erfolgt die Diagnose erst bei der Abklärung einer ausbleibenden Pubertät. Demzufolge ist eine aktuell veröffentlichte Hypothese, wonach bei einer bereits im Neonatalalter einsetzenden Therapie des KS die sexuelle Reifung bei Vermeidung eines eunuchoiden Habitus erreicht werden könne, zunächst wohl eher von akademischem Interesse [4].

Für die aktuelle Studie wurden 36 Patienten (31 Männer, 5 Frauen) mit HH rekrutiert. In 9 Fällen lag ein familiärer und in 27 Fällen ein sporadischer HH vor. Bei der Aufnahme in die Studie wurden 24 männliche Patienten mit Testosteron substituiert. Aufgrund von Kinderwunsch erfolgte die Substitution bei 5 Männern mit Gonadotropinen.

Während anatomische Anomalien des olfaktorischen Trakts im wesentlichen auf HH-Patienten mit Hyp-/Anosmie beschränkt sind, kommen andere Entwicklungsanomalien wie insbesondere Mittelliniendefekte und neurosensorischer Hörverlust unabhängig von Hyp-/Anosmie sowohl bei KS als auch normosmischem HH vor. Es scheint somit berechtigt, bei KS und normosmischem HH von derselben komplexen Krankheit auszugehen.

Für die Studie wurden ein Geruchstest, eine Audiometrie, eine Ultraschall-Diagnostik der Nieren und eine Magnetresonanztomographie der olfaktorischen Strukturen durchgeführt.

Anhand des Geruchstests wurden die Patienten in normosmisch (n=21) und hyp-/anosmisch (n=15) eingeteilt. Bei 10/25 Patienten wurde die Hypoplasie/Agenesie der olfaktorischen Bulbi ermittelt. Bemerkenswerterweise waren die olfaktorischen Strukturen bei drei anosmischen Patienten normal ausgebildet, während bei einem normosmischen Patienten unilateral eine hypoplastische Bulbus vorlag.

Die Verteilung weiterer diagnostizierter Entwicklungsanomalien auf HH-Patienten mit Hyp-/Anosmie und Normosmie ist in der Tabelle dargestellt. Signifikante Unterschiede zwischen beiden HH-Formen traten außer bei der Hypoplasie/Agenesie der olfaktorischen Bulbi bei keiner weiteren Entwicklungsanomalie auf. Red. ◀

Tabelle: Anteil der Entwicklungsanomalien bei HH-Patienten

Entwicklungsanomalie	Hyp-/anosmischer HH	Normosmischer HH
Hypoplasie/Agenesie der olfaktorischen Bulbi	75 % (9/12)	7,6 % (1/13)
Neurosensorischer Hörverlust	28,5 % (4/14)	52,6 % (10/19)
Renale Anomalien	26,6 % (4/15)	28,5 % (6/21)
Mittelliniendefekte (gesamt)	53,3 % (8/15)	47,6 % (10/21)
Gaumenanomalie	40 % (6/15)	47,6 % (10/21)
Zahnagenesie	20 % (3/15)	14,2 % (3/21)
Überzählige Zähne	6,6 % (1/15)	4,7 % (1/21)
Trichterbrust	6,6 % (1/15)	4,7 % (1/21)
Bimanuelle Synkinesie	6,6 % (1/15)	4,7 % (1/21)
Iriskolobom	13,3 % (2/15)	(0/21)
Fehlender Nasenknorpel	13,3 % (2/15)	(0/21)
Kryptorchismus	25 % (3/12)	5,2 % (1/19)

[1] Lewkowicz-Shpuntoff HM, Hughes VA, Plummer L, et al. 2012. Olfactory phenotypic spectrum in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: pathophysiological and genetic implications. *J Clin Endocrinol Metab* 97:E136-E144.

[2] Della Valle E, Vezzani S, Rochira V, et al. 2013. Prevalence of olfactory and other developmental anomalies in patients with central hypogonadotropic hypogonadism. *Front Endocrinol* 4:70

[3] Raivio T, Falardeau J, Dwyer A, et al. 2007. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *N Engl J Med* 357:863-873.

[4] Agustín Castañeyra-Perdomo A, Castañeyra-Ruiz L, González-Marrero I, et al. 2014. Early treatment of Kallmann syndrome may prevent eunuchoid appearance and behavior. *Med Hypotheses* 82:74-76.

5. DVR-Kongress in Münster

Krebserkrankungen und Schutz der Zeugungsfähigkeit von Mann und Frau



Rund 660 Reproduktionsmediziner, Biologen und Andrologen verschiedenster Fachrichtungen hatten den 5. Kongress des Dachverbands Reproduktionsbiologie und -medizin e.V. (DVR) vom 4. bis 7. Dezember 2013 in Münster besucht und damit für einen neuen Teilnehmerrekord gesorgt.

Schutz der Zeugungsfähigkeit bei Krebserkrankungen

Angesichts steigender Heilungsraten rückt für betroffene junge Krebspatientinnen und -patienten der Erhalt von Lebensqualität und die Chance auf leiblichen Nachwuchs immer stärker in den Fokus. Möglich ist die Fertilitätsprotektion für beide Geschlechter, seitdem nicht nur bei Männern im zeugungsfähigen Alter Spermien für eine spätere künstliche Befruchtung in flüssigem Stickstoff eingefroren, sondern auch Eizellen mithilfe der Kryokonservierung eingelagert werden können. Diese Maßnahmen müssen zwangsläufig vor dem Beginn der Krebsbehandlung erfolgen, da Chemo- und Strahlentherapien Stammzellen im Hoden und die Eizellen unter Umständen irreversibel schädigen.

Richtigstellung:
Aufklärungsarbeit über das Klinefelter-Syndrom

Im Artikel „Aufklärungsarbeit über das Klinefelter-Syndrom“ (*urologen.info*, Heft 6/2013, S. 215) wurde irrtümlich erwähnt, dass Ralf Johnki im vergangenen Jahr von der Universität Münster zertifiziert wurde.

Hierzu wird richtig gestellt:

Herr Ralf Johnki wurde nicht zertifiziert, sondern die Veranstaltung „1. Symposium: Fertilitätsprotektion bei Knaben und Männern“ von der Universität Münster, an der Herr Johnki teilgenommen hatte, ist über die Ärztekammer zertifiziert, damit Ärzte mit der Teilnahme Fortbildungspunkte erlangen. Wir bitten das Versehen zu entschuldigen.

Doch nur 38 % der Onkologen sprechen die Möglichkeit der Fertilitätsprotektion vor einer Krebsbehandlung an bemängelt Frau Prof. S. Kliesch (Münster). Derzeit wird für Deutschland das Netzwerk zur Fertilitätsprotektion unter dem Namen „Androprotect“ gemeinsam zwischen Urologen, Andrologen, Reproduktionsbiologen und den pädiatrischen Onkologen aufgebaut, das der systematischen Erfassung und Erforschung dieser Möglichkeiten dient. Kliesch appelliert an ihre Kollegen, die Ersatztherapie zum Erhalt der Fruchtbarkeit rechtzeitig zu thematisieren. Die Netzwerke „Androprotect“ und „Fertiprotect“ sollen ermöglichen, dass viele Patienten auf standardisiert hohem Qualitätsniveau von den neuen fertilitätsprotektiven Methoden profitieren. Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch wird geraten, sich generell frühzeitig, interdisziplinär und in ausgewiesenen Zentren behandeln zu lassen. Noch immer warten viele Betroffene zu lange, bevor sie sich in Behandlung begeben und verringern dadurch ihre Chancen auf das Wunschkind.

Um den wissenschaftlichen Nachwuchs in der Reproduktionsmedizin und -biologie zu motivieren wurden auch wissenschaftliche Preise vergeben: Insgesamt gingen fünf durch den DVR-Kongress vergebene Reisestipendien (à 500 Euro) an junge Nachwuchswissenschaftler: Elena Kasatonova (Moskau), cand. med. Florian Schneider (Cleveland), Dr. rer. nat. Jana Liebenthron (Bonn), Nathalie Sandi Monroy (Ulm) und Matthias Kraus (Halle/Saale).

Forschungsstipendium der Deutschen Gesellschaft für Andrologie (DGA)

Der diesjährige Forschungspreis der Deutschen Gesellschaft für Andro-

logie (DGA) in Höhe von 10 000 Euro, gestiftet von der Firma Jenapharm, wurde an Dipl. Biochem. Maria Giebler, Zentrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie, Halle a.d. Saale für ihr Forschungsprojekt „Untersuchungen zur Expression der Piwi-like Gene im humanen Testes und ejakulierten Spermatozoen im Zusammenhang mit männlicher Infertilität und Kinderwunschbehandlung“ vergeben.

Posterpreise, jeweils dotiert mit 500 Euro und gestiftet von der Fa. Kade/Besins, konnten an drei der 97 präsentierten Poster und ihre Vortragenden vergeben werden: cand. med. C. Kästingschäfer, Klinik für Frauenheilkunde, Universitätsklinikum Münster, Dr. Daniela Fietz, Institut für Veterinär Anatomie, Justus-Liebig-Universität Gießen sowie Dr. rer. nat. A.-N. Spiess, Abteilung für Andrologie, UKE Hamburg.

EAU-Leitlinie Männlicher Hypogonadismus jetzt in deutscher Übersetzung verfügbar

Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Andrologie wurde die englische Version der EAU-Guidelines on Male Hypogonadism von Ingrid Rambow und Prof. Sabine Kliesch ins Deutsche übersetzt. Die Leitlinie Männlicher Hypogonadismus mit Kapiteln wie Definition, Epidemiologie, Ätiologie, Diagnostik, Klinische Auswirkungen des Hypogonadismus, Indikationen, Kontraindikationen und Wahl der Behandlung sowie Risikofaktoren der Testosteronbehandlung erschien im Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie. Anfragen beim Verlag oder der Deutschen Gesellschaft für Andrologie. Red. ◀

5. DVR-Kongress, 4. bis 7. Dezember 2013 in Münster

Sensibilisierung gegen Seminalplasma Sperma-Allergie: Auf den Hund gekommen

Echte Sperma-Allergien im Sinne einer Typ-I-Reaktion sind mit weltweit etwa 80 dokumentierten Fällen äußerst selten. Pseudoallergien sind weit aus häufiger. Bei den „Kreuzallergien“ für die IgE-vermittelte Reaktion sind nach Katzenhaaren inzwischen auch spezielle Hundeallergene beschrieben.

Bei der echten Sperma-Allergie ist eine Sensibilisierung gegen Bestandteile des Seminalplasmas nachweisbar. Betroffen sind fast ausschließlich junge Frauen (<40 Jahre). Die Symptome reichen von Juckreiz und Brennen bis hin zu – deutlich selteneren – systemischen Reaktionen, erklärte Jean-Pierre Allam (Bonn) beim Kongress der Reproduktionsmediziner in Münster. Bei vier von zehn Betroffenen stellen sich die Symptome nach dem ersten Intimkontakt mit dem Partner ein, was auf eine Kreuzallergie hindeutet.

Differentialdiagnostisch sind eine allergische oder chronische (Candidiasis) Vulvovaginitis auszuschließen. Gleiches gilt laut Allam für Kontaktdermatitiden – etwa auf Latex (Kondom), Lubrikanzien, Spermizide, aber auch irritative Reak-

tionen auf Bestandteile von Intimpflegeprodukten. Viele Betroffene weisen eine atopische Diathese auf.

Als triggerndes Allergen für die IgE-vermittelte Reaktion gelten prostatistische Glykoproteine, allen voran das prostata-spezifische Antigen (PSA). Der Prick-Test mit Seminalplasma fällt zu über 80% positiv aus, im RAST sind ein erhöhtes Gesamt-IgE, spezifisches IgE gegen ein bestimmtes Hunde-Allergen (Can f 5) oder Glykoproteine aus Seminalplasma beschrieben.

Bereits vor Jahren berichtete Dr. Wolfgang Harth (Erfurt) im Rahmen einer Tagung zur Psychosomatischen Dermatologie über pseudoallergische Reaktionen auf Seminalplasma, bei denen – vergleichbar zu manchen „Lebensmittelallergien“ – kein Allergen nachzuweisen ist.

In Einzelfällen kann einer „Sperma-Allergie“ aber auch eine tatsächliche allergische Reaktion zugrunde liegen, etwa auf Katzenhaare. Als potente Allergene können die Haare des „Bett-Tigers“ auf der empfindlichen Haut des Intimbereiches beim Geschlechtsverkehr massive Reaktionen auslösen.

Von der Katze sind die Dermatologen inzwischen sogar auf den Hund gekommen: Eines der fünf beschriebenen Hunde-Allergene (Can f 5) entspricht strukturell dem PSA, so dass entsprechendes IgE gegen Can f 5 auch an PSA binden kann und damit kreuzreaktiv wirkt. Laut Allam bilden wiederum 70 % der Hundeallergiker IgE gegen Can f 5, was eigentlich eine höhere Zahl von betroffenen Frauen mit Symptomen gegen Seminalplasma vermuten lässt als derzeit bekannt. Therapeutisch empfahl Allam bei der Sperma-Allergie Typ-I mit systemischer Reaktion ein Notfall-Set, den Gebrauch von Kondomen und gegebenenfalls den Versuch einer Desensibilisierung. Bei Lokalreaktion wiederum ist eine prophylaktische Gabe von Antihistaminika möglich, laut Literatur allerdings unterschiedlich effizient.

Bei Patientinnen mit Kinderwunsch hilft – bei normalem Spermogramm – die Insemination aufbereiteten Spermas weiter. Bei Subfertilität des Partners bietet sich die assistierte Reproduktion an. *Le* ◀

5. DVR-Kongress, 4. bis 7. Dezember 2013 in Münster

Konjugate mit GnRH-Antagonisten auf dem Weg in die Krebstherapie

GnRH-Analoga: Der kleine Unterschied beim Mann

GnRH-Analoga wirken sich bei Männern unterschiedlich auf die Gonadotropin-Sekretion aus: Unter Agonisten kommt es zur profunden und persistierenden LH-Suppression, FSH steigt – nach initialer Suppression – fast wieder auf die Ausgangswerte. Unter Antagonisten dagegen bleiben beide Gonadotropine dauerhaft auf niedrigem Niveau. Wenn sich Beobachtungen bestätigen, wonach Prostatakarzinome funktionelle FSH-Rezeptoren aufweisen, dürften diese Unterschiede therapeutisch wichtig sein, so Prof. Ilpo

Huhtaniemi aus Turku. Das legt inzwischen eine Studie bei rund 1 000 Patienten nahe: Beim Einsatz von Degarelix im Vergleich mit einem LHRH-Agonisten plus Antiandrogenen ergab sich eine bessere Krankheitskontrolle, ein signifikant längeres progressionsfreies Intervall und ein besseres Überleben – auch in der metastasierten Situation.

Tests bei Krebs hormonabhängiger Organe von Mann und Frau

Einen neuen Therapieansatz versprechen sich auch Urologen beim kastrations- und Taxan-resistenten Prostatakarzinom. In

Phase-I-Studie wurde keine Kardiotoxizität beobachtet. Außerdem wird ein Konjugat mit Sunitinib getestet, um die Neoangiogenese des Karzinoms zu hemmen. In der Zellkultur scheint ein Konjugat mit Daunorubicin – einem natürlichen Glycosid und Antibiotikum aus der Gruppe der Anthracycline –, das in der Kombinationschemotherapie von akuten Leukämien verwendet wird, wirksam zu sein. ◀

Dr. Renate Leinmüller, Wiesbaden

Bericht vom 11. Internationalen GnRH-Symposium, 9. bis 11. Februar 2014 Salzburg.



Schnee und Eis – Haftung und Marketing für den Praxisinhaber

Der Winter hat uns jetzt doch erreicht, und so stellt sich wie jedes Jahr die Frage, wer bei Unfällen aufgrund von Schnee und Eis haftet.

Gefahrloser Zugang zur Praxis ist Pflicht

Zivilrechtlich schließen Ärzte mit ihren Patienten – egal ob Kassenmitglied oder Privatpatient – einen Behandlungsvertrag. Eine der Nebenpflichten ist, den Patienten (Auftraggeber) einen gefährlosen Weg zur Praxis und wieder zurück zu ermöglichen. Die Räum- und Streupflicht ergibt sich öffentlich-rechtlich auch durch die Straßen- und Wegegesetze der Länder sowie Satzungen der Kommunen. Satzungen sehen allgemein bei Pflichtverletzungen Geldbußen vor. Grundstückseigentümer (Vermieter) können die Pflichten auf Mieter übertragen, was nach der Rechtsprechung jedoch ausdrücklich erfolgen muss. Ob die Übertragung über eine Hausordnung ausreicht (zustimmend OLG Frankfurt/Main NJW 1989, 41) oder nicht (ablehnend OLG Dresden

WuM 1996, 553) ist umstritten. Ärzte als Vermieter sollten also den sicheren Weg gehen und die Übertragung der Räum- und Streupflicht klar und deutlich mit den Mietern vereinbaren (gegebenenfalls nachträglich durch Zusatzvereinbarung) und die ordnungsgemäße Durchführung anfangs zwei bis dreimal pro Woche, später wöchentlich kontrollieren. Ärzte als Mieter müssen vertraglich übernommenen Winterdienst mit ihrem Team sorgfältig ausführen.

Ich bin ja versichert ...

Zum toleranten (bequemen) Lebensstil scheint es in dieser Zeit für viele zu gehören, sich um den Winterdienst gar nicht oder nachlässig zu bemühen. Schließlich hat man Haftpflicht-, Rechtsschutz- und andere Versicherungen, - und last but not least auch mit dem Alltagsgeschäft genug zu tun. Doch diese Rechnung kann schnell ins Auge gehen. Bußgelder sind ebenso wenig versichert wie Geldstrafen wegen Körperverletzung. Und bei grob fahrlässiger Herbeiführung des Versicherungsfalls kann der Versicherer seine Leistung nach § 82 Abs. 3 Versicherungsvertragsgesetz entsprechend der Schwere des Verschuldens kürzen, bis hin zur Leistungsfreiheit. Die Abgrenzung zwischen grober Fahrlässigkeit und bedingtem Vorsatz (Eventualvorsatz) ist fließend. Jede Form von Vorsatz des Versicherungsnehmers führt zu Leistungsfreiheit des Versicherers. Wer also billigend in Kauf nimmt, dass jemand durch unterlassene Räumung zu Schaden kommt,

könnte auch vorsätzlich handeln, mit allen Folgen. Übrigens ist die Beweislast bei grober Fahrlässigkeit für Versicherungsnehmer nachteilig; sie müssen sich entlasten. Kommt ein Patient (GKV- oder PKV-versichert) zu Schaden, hat der Kostenträger die Möglichkeit, die Aufwendungen für die Heilbehandlung als Schadensersatz gegenüber dem Grundstückseigentümer oder Mieter geltend zu machen (Rechtsgrundlage ist ein gesetzlicher Forderungsübergang). In Zeiten leerer Kassen könnte es sein, dass die zurückhaltende Praxis des Schadensersatzes zukünftig verlassen und häufiger Regress genommen wird. Wohl dem, dessen Haftpflichtversicherung sich dann nicht auf eine Leistungsfreiheit berufen kann. Denn nur dann hat der Grundstückseigentümer letztlich den erhofften Versicherungsschutz (gegenüber Gestürztem, Krankenkasse oder PKV).

Wer einen Kündigungsgrund sucht ...

Ärzte als Grundstückseigentümer und Mieter sollten also den Winterdienst ernst nehmen. Erfüllt der Mieter die ihm übertragenen Pflichten nicht, liegt darin wegen der damit verbundenen Gefahren eine erhebliche Vertragsverletzung. Nach den Umständen kann deshalb der Vermieter das Mietverhältnis (eventuell mit vorausgehender Abmahnung) nach § 573 Abs. 2 Nr. 1 BGB kündigen. Mieter von beruflich genutzten Räumen sollten also aufpassen, wenn der Vermieter sie trotz noch länger laufenden Mietvertrages los werden möchte. Räumungsschutz



wie bei Wohnraum gibt es bei beruflich genutzten Räumen nicht, so dass ein konsequentes Vorgehen des Vermieters zu großen (wirtschaftlichen) Problemen führen kann.

Ach ja, die Patienten gibt es auch noch ...

Von rechtlichen Pflichten war zuvor viel die Rede. Betrachten wir die Sache doch einmal aus Patientensicht. Gerade Ältere registrieren genau, wie gut geräumt ist (und als Bonus: Mehr als 2 mm über die Grundstücksgrenze hinaus, wenn der Nachbar gleichgültig ist). Verantwortung für die Klienten drückt sich auch so aus, und es kann hervorragend gelingen, sich von Wettbewerbern positiv abzusetzen. Und wer dann auch Parkplätze nicht (völlig) vergisst – mögen sie auch öffentlicher Parkraum an der Straße sein – hat schon gewonnen. Ein solcher Service kann auch gut in das Praxismarketing eingebaut werden, z.B. Foto des Teams beim Winterdienst (bitte groß und nicht 9 X 13 cm) als Wartezimmeraushang mit dem Motto „Wir sind stark für Ihre Gesundheit und auch bei Schnee und Eis“.

Sekundär- und Tertiärmerkmale sind oft ausschlaggebend

Guter Winterdienst ist also ein Teil des Praxismarketings und – richtig aufgefasst – mehr als eine lästige

Pflichterfüllung. Erstklassige Medizin ist selbstverständlich und unterscheidet zunehmend weniger die eine von der anderen Arztpraxis. Spezialisierung ist die eine Reaktion. Sie ist aber nichts ohne die andere, nämlich das immaterielle und materielle Ambiente (zugewandte, empathische Helferinnen, funktionierendes Bestellsystem, renovierte Praxisräume – und eben auch funktionierender Winterdienst). Erfahrungsgemäß werden Patientenentscheidungen für eine bestimmte Praxis vielfach anhand solcher Sekundär- und Tertiärmerkmale getroffen. Und die B-Note kann entscheidend sein für die Zusammensetzung Ihres (gewünschten) Patientenkreises. Die Unternehmensberater Schneider und Stang bringen es auf den Punkt in einer Untersuchung für Zahnärzte, die auf Ärzte übertragbar ist: „Untersuchungen haben ergeben, dass Patienten die Arbeitsqualität vielmehr an Sekundärmerkmalen festmachen. Wie sieht die Praxis aus? Wie werden Patienten vom Personal behandelt? Wie verständlich ist das Beratungsgespräch? Wie vertrauenerweckend und kompetent wirkt der Therapeut dabei?“

Die General Motors-Erkenntnis

Konservative meinen, wozu brauchen wir besonderen Service, wozu brauchen wir Marketing? Eine gute Heil-

behandlung spricht für sich und sorgt für weiteren Patientenzulauf. Ist das zutreffend? Wir können, wie so oft, aus der Wirtschaft lernen. Es wird berichtet, dass General Motors eine Umfrage bei den Käufern ihrer Automobile durchführte; man wollte wissen: Warum kaufen sie unsere Autos? Weshalb bleiben sie einer Marke treu? Die Ergebnisse dieser Umfrage waren so erschreckend, dass sie sofort in der Schublade verschwanden. Der Grund: An erster Stelle in der Gunst der Käufer stand die Telefonistin, an zweiter Stelle der Kundendienstleiter und an dritter Stelle die Buchhaltung, bei der die Kunden bezahlten, wenn sie ihr Auto abholten. Vom Produkt weit und breit keine Spur. Neben der fachlichen Qualität ist der gute Service einer der wichtigsten Wettbewerbs- und Wertschöpfungsfaktoren einer erfolgreichen Arztpraxis.

Kommen Sie gut durch den Winter, wünscht Ihnen

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

Lesetipp: Frank A. Stebner, *Aufbruch zur Praxis 2010 – Ein Ratgeber für Praxiskonzeption und Marketing*, Eigenverlag Göppingen, kostenfrei zu beziehen über www.drstebner.de (Rubrik: Recht aktuell). ◀



Neuerscheinung Praxisbuch Sexuelle Störungen

Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 2013.
304 Seiten, 22 Abbildungen, gebunden.

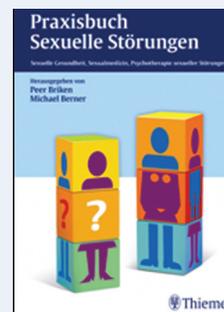
Was gilt als sexuell gesund, wo beginnt ein sexuelles Problem und ab wann ist es eine sexuelle Störung?

Erfahren Sie von Experten, wie Sie diagnostisch vorgehen können und welche Behandlungsmöglichkeiten Sie haben.

- Ausführliche Darstellung aller Facetten der Sexualität mit ihren verschiedenen Ausprägungen und Störungen

- Praxisnahe Beschreibung der medizinischen und psychotherapeutischen Methoden zur Behandlung einzelner Problembereiche und Störungsbilder.

Das Buch ist ideal für alle, die in den Bereichen sexueller Gesundheit, Sexualmedizin und in der Therapie sexueller Störungen tätig sind. ◀

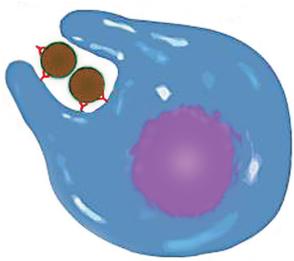


EUR [D] 59,99 | EUR [A] 61,70 | CHF 84,00
ISBN 978-3-13-171251-6
EUR [D] 59,99 | EUR [A] 59,99 | CHF 84,00
eISBN (PDF) 978-3-13-171261-5
eISBN (ePub) 978-3-13-176141-5

Bluttest zum frühzeitigen Krebsnachweis

Bei Krebserkrankungen hängt die Heilungschance entscheidend von einer frühen Diagnosestellung ab. Tübinger Ärzte und Wissenschaftler konnten jetzt bestätigen, dass mit einem neuartigen Bluttest der sichere Nachweis von Mundhöhlenkrebs, Prostatakrebs und Brustkrebs möglich ist. Die Ergebnisse wurden aktuell in BMC Cancer veröffentlicht.

Für die Prognose betroffener Patienten ist es entscheidend, eine Krebserkrankung



Mit dem neuen Bluttest lässt sich Tumorzellmaterial in den Fresszellen des Immunsystems nachweisen.

frühzeitig zu erkennen. Je eher die Diagnose gestellt werden kann, umso größer ist die Aussicht auf Heilung. Deshalb ist es wesentlich, einfache Tests zu etablie-

ren, die die Erkrankung sicher und früh identifizieren und ohne eine Gewebeprobe auskommen.

Manche etablierten Krebstests erkennen die Erkrankung zu spät oder nicht zuverlässig genug, so dass es zu falsch-positiven Testergebnissen kommen kann, die Patienten verunsichern. Beispielsweise führen der PSA-Bluttest zum Nachweis von Prostatakrebs oder die Mammographie zum frühzeitigen Nachweis von Brustkrebs bei einem Teil der Patienten zu positiven Testergebnissen ohne tatsächlich vorliegende Krebserkrankung. Beim Mundhöhlenkrebs besteht bisher gar keine Möglichkeit, einen Hinweis auf die Erkrankung durch eine Blutuntersuchung zu erhalten.

In einer gemeinsamen Studie haben das Universitätsklinikum Tübingen, das Deutsche Krebsforschungszentrum in Heidelberg und das Clemenshospital der Universität Münster einen neuartigen Bluttest zum Nachweis von Krebs klinisch überprüft. Der Bluttest nutzt das Immunsystem und die Aktivität von im Blut zirkulierenden „Fresszellen“, die Tumorzellen

in sich aufnehmen. Mit Hilfe eines Laserbasierten Nachweises von Tumorzellmaterial in diesen Fresszellen, der sogenannten EDIM-Technologie (Epitop Detektion in Monozyten), ist es nun möglich, Tumorzellen nachzuweisen. Dazu genügt eine kleine Blutprobe. In der Studie konnte der EDIM-Test frühzeitig Patienten mit Mundhöhlenkrebs, Brustkrebs und Prostatakrebs identifizieren sowie Rezidive nachweisen. Daher eignet sich dieser Test auch zur Therapieüberwachung. Martin Grimm hofft auf Etablierung des Test in der klinischen Routine in den nächsten sechs Monaten: „Die Studienergebnisse sind ein Meilenstein in der Krebsdiagnostik, denn der EDIM-Bluttest ist sicherer als bisherige Testverfahren.“ *Red. ◀*

Martin Grimm, Steffen Schmitt, Peter Teriete, et al. 2013. A biomarker based detection and characterization of carcinomas exploiting two fundamental biophysical mechanisms in mammalian cells. BMC Cancer 13:569 - doi:10.1186/1471-2407-13-569

Kontakt: PD Dr. Dr. Martin Grimm, Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Tübingen Osianderstr. 2-8, 72076 Tübingen

Prostatakrebs: Verdächtige Gene

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

Die Wissenschaftler um PD Dr. Christiane Maier von der Klinik für Urologie des Universitätsklinikums Ulm haben in den vergangenen Jahren rund 400 Familien

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

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

Verdächtige Gene werden dann mit den entsprechenden Genen der restlichen der 400 Familien verglichen. „Fin-

den sich auch dort auffällige Erbgutveränderungen, welche in gesunden Menschen nicht vorkommen, so können wir davon ausgehen, dass es sich um Hochrisikogene handelt, die Prostatakrebs auslösen können“, so Maier weiter. „Die Kenntnis von solchen Krebsgenen ermöglicht eine gezielte genetische Diagnostik.“ So sollen künftig Familienangehörige, die ein erhöhtes Risiko haben, an Prostatakrebs zu erkranken, identifiziert und engmaschig überwacht werden.

Man erhofft sich Menschen, die ein hohes Risiko haben, an Prostatakrebs zu erkranken, in naher Zukunft ein ähnlich umfangreiches Früherkennungsprogramm anbieten zu können, wie es für familiären Brust-, Eierstock- und Darmkrebs bereits existiert. *Red. ◀*

Deutsche Krebshilfe

Urodynamische Messungen

Mini-Kapsel in der Blase verbessert Diagnose bei OAB

Chemnitzer Elektrotechniker und Kölner Mediziner entwickeln ein Messsystem, mit dem der Druck in der Harnblase über 72 Stunden hinweg ermittelt werden kann.

Urodynamische Messungen werden seit mehr als 40 Jahren durchgeführt. „Allerdings sind die Ergebnisse gemäß Literatur in bis zu 5 % ohne einen pathologischen Befund, obwohl deutliche klinische Beschwerden bestehen“, sagt Prof. Jan Mehner (Chemnitz). Dies könne daran liegen, dass die bisherigen Messungen nur über 20 bis 30 Minuten Dauer stattfinden. Der Bedarf einer Langzeiturodynamik war immer gegeben, konnte allerdings bislang ohne Messkatheter nicht realisiert werden.

Diagnostik bei Überaktiver Blase und Detrusorüberaktivität

Das neu entwickelte Mess-System soll zur Diagnostik bei Überaktiven Blase (OAB) und bei Detrusorüberaktivität eingesetzt werden. Bei betroffenen Patienten muss abgeklärt werden, ob auch eine Detrusorüberak-

tivität vorliegt, erklärt Wille. Nur wenn eine eindeutige Diagnose gestellt werden kann, ist auch eine optimale Therapie möglich, da OAB und Detrusoraktivitäten unterschiedlich behandelt werden.

Mess-System mit drei Komponenten

Mit dem als Wille-Kapsel (WiKa) bezeichneten Messsystem haben die Wissenschaftler nach eigenen Angaben erstmals die Grundlage für eine katheterlose Langzeiturodynamik geschaffen. Von dem Konzept, bestehend aus drei Komponenten, verspricht man sich wegweisende Diagnosen, die eine gezieltere Therapie gestatten und Patienten vor unangenehmen medikamentösen Nebenwirkungen verschonen. Herzstück des Sensorsystems ist die Messkapsel (**Abb.**), die endoskopisch in die Harnblase eingebracht wird und über einen Zeitraum von drei Tagen den Druck misst.

Der Einsatz eines MEMS-Drucksensors ermöglicht im medizinischen Anwendungsbereich erstmals Baugrößen, die eine endoskopische Implantation ermöglichen. MEMS

steht für „Mikro-Elektro-Mechanisches System“ – die Bauteile haben eine Größe von circa 4x4 mm. Trotz der geringen Baugröße und der damit verbundenen Limitation bei der Energieversorgung ist es durch die Entwicklung effizienter Messalgorithmen gelungen, eine Messzeit von über 72 Stunden zu erreichen. Die beiden weiteren Komponenten des Systems sind eine Inkontinenzhose/-vorlage zur Detektion von unwillkürlichem Urinverlust und ein digitales Miktionstagebuch.

Die ersten Tests des Messsystems, das bisher noch nicht am Menschen erprobt wurde, bewerten die Wissenschaftler als Erfolg. Die Untersuchungen zur Biokompatibilität verliefen ohne Beanstandung und die ersten klinischen Tests sind für Anfang 2014 geplant.

Bei der letzten DGU-Jahrestagung in Dresden erhielten die Wissenschaftler den ersten Vortragspreis. ◀

Technische Universität Chemnitz



Plasmen – Alternative zu Antibiotika

Plasmen töten sehr effizient Bakterien und sind somit eine Alternative zu chemischen Desinfektionsmitteln und möglicherweise zu Antibiotika. Wie sie diese Wirkung erzielen, haben Biologen, Plasma-physiker und Chemiker der Ruhr-Universität (RUB) erforscht. Kalte Atmosphärendruckplasmen greifen die Zellhülle, Proteine sowie die DNA der Einzeller an. „Das überfordert die Reparaturmechanismen und das Stressantwortsystem der Bakterien“, sagt Prof. Dr. Julia Bandow, Leiterin der Nachwuchsgruppe Mikrobielle Antibiotikaforschung an der RUB. Um Plasmen für bestimmte Anwendungen zu entwickeln, zum Beispiel für die Behandlung chronischer Wunden oder die Desinfektion eines Wurzelkanals, ist es wichtig zu verstehen, wie sie auf Zellen wirken. Dann können unerwünschte Nebenwirkungen vielleicht im Vorfeld verhindert werden.

Plasmen wirken auf Zellhülle, DNA und Proteine

Je nach Zusammensetzung können Plasmen unterschiedliche Bestandteile enthalten, zum Beispiel Ionen, Radikale oder Licht im ultravioletten Bereich, UV-Photonen genannt. Welche Bestandteile in der komplexen Mischung auf welchem Wege antibakteriell wirken, war bislang unbekannt. Das RUB-Team analysierte die Effekte von UV-Photonen und reaktiven Teilchen, also Radikalen und Ozon, und zwar auf Zellebene und auf Ebene einzelner Biomoleküle, nämlich der DNA und Proteine. Auf Zellebene hatten nur die reaktiven Teilchen einen Effekt, sie schädigten die Zellhülle. Auf molekularer Ebene wirkten beide Plasmakomponenten. UV-Strahlung und reaktive Teilchen schädigten die DNA, die reaktiven Teilchen inaktivierten außerdem Proteine.

In zehn Jahren möglicherweise keine wirksamen Antibiotika mehr

Atmosphärendruckplasmen sind schon als Operationswerkzeuge zum Beispiel für die Entfernung von Nasen- oder Darmpolypen im Einsatz. Auch ihre desinfizierenden Eigenschaften könnten von großem medizinischen Interesse sein. In zehn Jahren sind Bakterien möglicherweise gegen alle heute zur Verfügung stehenden Antibiotika resistent geworden. Ohne Antibiotika wären Operationen nicht mehr möglich, weil die Infektionsraten zu hoch würden. ◀

Quelle: RUB

Lackmann JW, Schneider S, Edengeiser E, et al. 2013. Photons and particles emitted from cold atmospheric-pressure plasma inactivate bacteria and biomolecules independently and synergistically, *Journal of the Royal Society Interface*, DOI: 10.1098/rsif.2013.0591

Radium-223-dichlorid

Lebensverlängernde Therapieoption bei Patienten mit CRPC und symptomatischen Knochenmetastasen

Prostatatakrebs ist in Deutschland die häufigste maligne Erkrankung beim Mann [1]. Im Spätstadium der Krankheit treten Metastasen vorzugsweise an Knochen und den Lymphknoten auf. 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.

Seit dem 13. November 2013 ist Radium-223-dichlorid zur Behandlung von Patienten mit CRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen in der Europäischen Union zugelassen. Bei Behandlung mit Radium-223-dichlorid plus bestem Therapiestandard (BSC) ergibt sich für die Patienten ein erheblicher Nutzen durch erhaltene Lebensqualität und verlängerte Gesamtüberlebenszeit im Vergleich zu Placebo und BSC. Hierzu fand am 11. Dezember 2013 in Berlin eine Pressekonferenz „Xofigo® (Radium-223-dichlorid) – Eine neue Therapieoption für Patienten mit symptomatischen Knochenmetastasen beim CRPC“ statt, auf der Prof. Dr. med. Kurt Miller (Berlin) und Prof.

Dr. med. Winfried Brenner (Berlin) die Perspektiven von Radium-223-dichlorid in der Uro-Onkologie bzw. den Wirkmechanismus und dessen Anwendung beleuchteten.

Radium-223-dichlorid – Innovative Therapieoption in der Uro-Onkologie [2]

Design der Zulassungsstudie: In der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie ALSYMPCA (ALpharadin in SYMptomatic Prostate CAncer) wurden die Wirksamkeit und die Sicherheit von Radium-223-dichlorid an mehr als 100 Zentren in 19 Ländern bei 921 Patienten mit kastrationsresistentem Prostatatakrebs (CRPC) untersucht, die symptomatische Knochenmetastasen aber keine bekannten viszerale Metastasen aufwiesen. Die Randomisierung auf Radium-223-dichlorid und Placebo erfolgte im Verhältnis 2:1. Eine Stratifizierung der Patienten wurde anhand der Verwendung von Bisphosphonaten, der Vorbehandlung mit Docetaxel und der alkalischen Phosphatase <220 U/l vs. ≥220 U/l vorgenommen.

Überlebensverlängerung: Beim medianen Gesamtüberleben, dem primären Endpunkt von ALSYMPCA, ergab sich

für Radium-223-dichlorid in Verbindung mit dem bestmöglichen Therapiestandard gegenüber Placebo plus BSC eine signifikante Überlegenheit von 3,6 Monaten, entsprechend einer Verringerung des Mortalitätsrisikos um 30 % (Abb. 1). Die deutliche Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit traf gleichermaßen auf Patienten mit und ohne Docetaxel-Vorbehandlung wie auch auf Patienten mit und ohne begleitende Anwendung von Bisphosphonaten zu.

Verzögerung skelettbezogener Ereignisse: 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 (Abb. 2). Deutliche Vorteile für Radium-223-dichlorid wurden insbesondere bei der Zeit bis zum Auftreten einer Rückenmarkskompression und der Notwendigkeit einer ersten externen Strahlentherapie registriert.

Krankheitsprogression: Das Fortschreiten der Krankheit wurde durch die Behandlung mit Radium-223-dichlorid signifikant verzögert, was sich auch anhand der Messung von alkalischer Phosphatase (ALP) und in der verzögerten medianen Zeit bis zum Gesamt-ALP Progress widerspiegelte.

Sicherheit und Verträglichkeit: Die Gesamtheit unerwünschter Ereignisse lag in der Zulassungsstudie für Radium-223-dichlorid etwa auf gleichem Niveau wie für Placebo (93 % vs. 96 %). Die Inzidenz der gesamten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse lag bei 47 % in der Radium-223-dichlorid-Gruppe und bei 60 % in der Placebo-Gruppe. Radium-223-dichlorid verminderte den Gebrauch von Opioiden zur Schmerzlinderung (36 % in der Radium-223-dichlorid-Gruppe vs. 50 % in der Placebo-Gruppe). Grad 3/4 Knochenschmerzen traten in der ALSYMPCA-Studie zu 21 % in der Radium-223-dichlorid-Gruppe

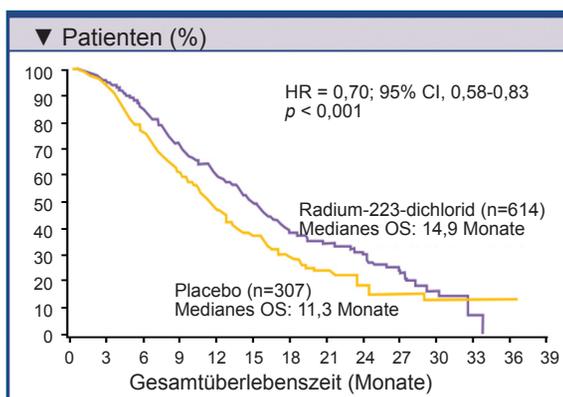


Abb. 1: ALSYMPCA (primärer Endpunkt): Gesamtüberleben (OS) bei insgesamt 921 Patienten mit CRPC und Knochenmetastasen [2].

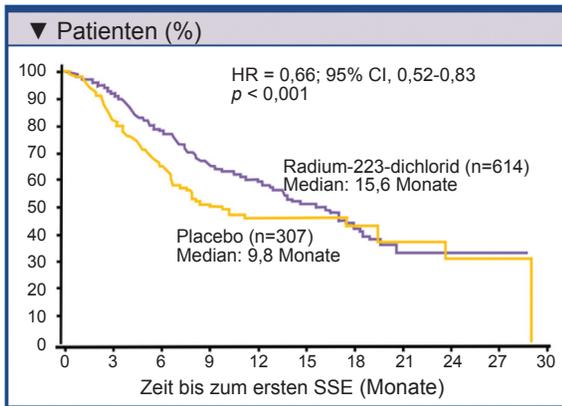


Abb. 2: ALSYMPCA (sekundärer Endpunkt): Zeit bis zum Auftreten eines ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignisses (SSE) [2].

pe und bei 26 % in der Placebo-Gruppe auf. Die Behandlung mit dem Radiopharmazeutikum weist somit ein günstiges Sicherheitsprofil auf.

Wirkmechanismus des Alpha-Strahlers Radium-223-dichlorid

Emission von Alpha-Teilchen: Radium ist eines der seltensten natürlich vorkommenden Elemente. Als Calcium-analogon wird es in das Hydroxylapatit-gitter neu gebildeter Knochensubstanz innerhalb von Knochenmetastasen und deren Randzonen eingebaut. Das Radiumisotop ²²³Ra ist ein Alpha-Strahler, d.h. beim radioaktiven Zerfall werden Alpha-Partikel (zweifach positiv geladene Heliumkerne aus je zwei Protonen und Neutronen) emittiert. Der hohe lineare Energietransfer (28 MeV emittierte Gesamtenergie) bewirkt einen starken zytotoxischen Effekt durch DNA-Doppelstrangbrüche.

Vorteile der Alpha-Strahlung: Im Unterschied zu den Beta-Strahlern Strontium-89, Samarium-153 und Rhenium-186 weist Radium-223-dichlorid einen Überlebensvorteil in einer randomisierten Phase-III-Studie auf. Ferner ist die Reichweite der Alpha-Strahlung auf 2 bis 10 Zelldurchmesser beschränkt, so dass nur eine relativ geringe Strahlenexposition des Knochenmarks stattfindet.

Anwendung von Radium-223-dichlorid: Das Radiopharmazeutikum wird gebrauchsfertig in 10-ml-Behältnissen (6 ml Injektionslösung) mit einer Aktivität von 6 MBq/Durchstechflasche am Referenzdatum geliefert.

Aufgabenbereich von Urologie/Onkologie und Nuklearmedizin: Für die Therapie mit Radium-223-dichlorid bedarf es der Umgangsgenehmigung nach der Strahlenschutzverordnung. Uro-Onkologen und Nuklearmediziner arbeiten bei der Therapie des CRPC mit Knochenmetastasen zusammen (**Abb. 3**). Die Behandlung um-

Fazit

Radium-223-dichlorid ist der erste Vertreter knochenaffiner Radiopharmazeutika aus der Klasse der Alpha-Strahler. Zugleich ist es das erste und einzige Radionuklid mit dem ein signifikanter Überlebensvorteil bei Patienten mit CRPC und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen erreicht wird (3,6 Monate im Vergleich zu Placebo, $p < 0,001$). Darüber hinaus verlängert Radium-223-dichlorid die Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (5,8 Monate, $p < 0,001$). Das Sicherheitsprofil des Alpha-Strahlers hat sich als günstig erwiesen.

Radium-223-dichlorid könnte somit als neuer Standard bei der Behandlung von CRPC-Patienten mit symptomatischen Knochenmetastasen fungieren.

fasst 6 Injektionen, die im vierwöchigen Abstand verabreicht werden.

Dynamische Entwicklung der Onkologie bei Bayer

Auch wenn die Onkologie eine noch relativ junge Sparte der Forschung und Entwicklung bei Bayer HealthCare ist, konnte der Ausbau der Onkologieplattform im letzten Jahr durch zwei weitere Neuausbietungen vorangebracht werden. PD Dr. med. Urban Scheuring, Leiter der medizinischen Abteilung für Onkologie kündigte die zukünftige Erweiterung der Therapieoptionen für Radium-223-dichlorid an. Dabei wird beim CRPC u.a. die Kombination mit neuen hormonellen Therapien geprüft. *Red. ◀*



Abb. 3: Bei der Therapie von symptomatischen Knochenmetastasen bei CRPC-Patienten mit Radium-223-dichlorid arbeiten Urologen, Onkologen und Nuklearmediziner zusammen.

[1] Robert-Koch-Institut, Krebs in Deutschland 2007/2008, 2012.

[2] Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. 2013. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 369:213-223.

Mit freundlicher Unterstützung der Bayer Vital GmbH, Leverkusen

Interstitielle und Chronische Cystitis

Neue Instillationstherapie regeneriert und schützt die Blasenwand

Von Brennen und Schmerzen beim Wasserlassen sind vor allem Frauen betroffen. Nach Schätzungen erkrankt jede zweite Frau an einer Blasenentzündung. Die häufigsten Ursachen hierfür sind Interstitielle Cystitis (IC) bzw. die rezidivierende bakterielle Cystitis und die Strahlen-/Chemocystitis.

Unabhängig von der ursächlichen Erkrankung kann es bei allen andauernden Entzündungen der Harnblase zu einer dauerhaften Schädigung der Blasenschuttschicht (GAG-Schicht) kommen. Fehlen die wichtigen Bausteine wie Hyaluronsäure und Chondroitinsulfat in der GAG-Schicht oder ist diese durch eine Entzündung zerstört, können Reizauslösende Substanzen (z.B. Kaliumionen, Mikrokristalle oder Proteine) aus dem Urin in die GAG-Schicht eindringen. Die Patienten verspüren brennenden Schmerz und zwingenden Harndrang, der zu häufigem Wasserlassen führt. Die Symptome können den Alltag der Betroffenen stark beeinträchtigen.

Bei der Interstitiellen Cystitis handelt es sich um eine chronische Entzündung der Blasenwand, die mit Schmerz und Harndrang verbunden ist. Eine aktuelle deutsche Studie mit 270 IC-Patienten

zeigt, dass zur Linderung dieser Symptome Blaseninstillationen mit Glykosaminoglykan-Ersatzstoffen am vielversprechendsten sind [1].

Neu: Instillationstherapie Instillamed®

Das neue Medikament Instillamed® (Hersteller: Farco Pharma) ist eine Instillationstherapie, mit der die fehlenden Bausteine der Blasenschuttschicht Chondroitinsulfat und Hyaluronsäure direkt in die Blase eingebracht werden. Die hochdosierte Wirkstoffkombination von 800 mg Hyaluronsäure und 1 000 mg Chondroitinsulfat ermöglicht die intensive Regeneration der durch einen entzündlichen Prozess zerstörten Bestandteile der GAG-Schicht. Der 2-Komponenten-Schutz Instillamed® steht in einer anwendungsfertigen Einmalspritze (50 ml) zur Verfügung.

Bis zu 45 % weniger Schmerzen und Drangsymptomatik

Die Ergebnisse einer aktuellen Studie zeigen, dass mit einer hochkonzentrierten Chondroitinsulfat-Hyaluronsäure-Lösung

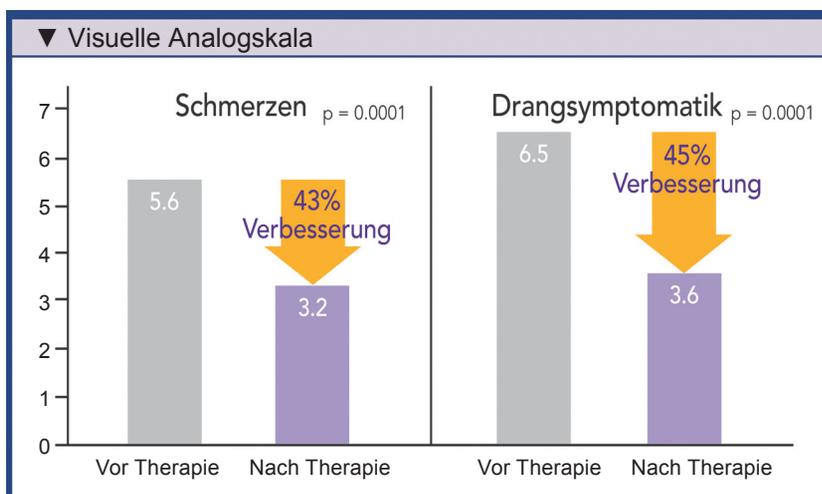
eine hochsignifikante Verbesserung der Schmerz- und Drangsymptomatik um bis zu 45 % erreicht werden kann (Abb.) [2]. IC-Patienten, bei denen zuvor niedriger dosierte Instillationstherapien keinen Erfolg brachten, profitierten von dem neuen Medikament indem sie deutlichen Rückgang von Schmerzen und Drangsymptomatik verspürten [3].

Seltener rezidivierende Harnwegsinfekte

Damiano et al. belegten in ihrer Studie unter Anwendung einer hochkonzentrierten Chondroitinsulfat-Hyaluronsäure-Lösung eine signifikante Verlängerung der Zeitspanne bis zum Auftreten des nächsten Harnwegsinfekts von 53 Tage auf durchschnittlich 185 Tage. Für Patienten bedeutet dies im Schnitt zwei Harnwegsinfekte pro Jahr an Stelle der durchschnittlichen sieben Harnwegsinfekte [4].

Um den Bedarf an Instillamed® optimal an den Therapieverlauf des Patienten anzupassen, gibt es die gebrauchsfertige Instillamed-Spritze in der Einzelpackung. Der beigefügte Safety-Adapter stellt sicher, dass der Luer-Lock-Konus fest mit allen handelsüblichen Kathetermodellen verbunden werden kann. Instillamed® 1x50 ml ist ab sofort in der Apotheke erhältlich.

Weitere Informationen zu Produkt und Krankheitsbild sowie unterstützende Dokumente zur Patientenberatung finden Sie auf www.instillamed.de Red. ◀



Nach einer hochkonzentrierten Chondroitinsulfat-Hyaluronsäure-Lösung-Therapie erreichten die Patienten eine hochsignifikante Verbesserung der Schmerz- und Drangsymptomatik. Die Verbesserung der Symptome lag bei bis zu 45 % [2].

[1] Jocham D, Fröhlich G, et al. 2013. Die Versorgungssituation von Patienten mit interstitieller Zystitis in Deutschland. Urologe 52:691-702.

[2] Porru D, et al. 2012. Impact of intravesical hyaluronic acid and chondroitin sulfate on bladder pain syndrome/interstitial cystitis. Int Urogynecol J 23:1193-1199.

[3] Cervigni M, et al. 2008. A combined intravesical therapy with hyaluronic acid and chondroitin for refractory painful bladder syndrome/interstitial cystitis. Int Urogynecol J 19:943-947.

[4] Damiano R, et al. 2011. Prevention of recurrent urinary tract infections by intravesical administration of hyaluronic acid and chondroitin sulphate: a placebo-controlled randomised trial. Eur Urol 59:645-651.

Eine neue Option für die Testosteron-Ersatztherapie

Hypogonadismus gehört zu den häufigsten hormonellen Störungen beim Mann. Die Prävalenz des symptomatischen Hypogonadismus (Serum-Gesamttestosteronspiegel <2 ng/ml und/oder Spiegel des freien Testosterons <89 pg/ml sowie bestehende klinische Symptome) wurde je nach untersuchtem Bevölkerungsquerschnitt mit 5,5 % bis 12 % ermittelt [1, 2]. Mit Hilfe einer Testosteron-Ersatztherapie kann der verminderte Serum-Testosteronspiegel in vielen Fällen wieder in den Normbereich angehoben werden. Hierfür wurde aktuell mit Axiron® die erste Testosteron-Lösung zur Anwendung im Bereich der Achselhöhlen eingeführt.

Testosteronmangel führt häufig zu erheblichem Leidensdruck

Von einem Testosteronmangel Betroffene können u.a. an Fatigue, verminderter Antriebskraft, Knochenmineralverlust, reduzierter Muskelmasse, vermehrtem Fettgewebe, Sexualstörungen sowie der Rückbildung primärer und sekundärer Geschlechtsmerkmale leiden [1, 3]. Allerdings kann die individuell unterschiedliche Ausprägung der einzelnen Symptome dazu führen, dass sie manche Männer als unvermeidliche Alterserscheinungen abtun, und sich andere wiederum erheblich in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt fühlen.

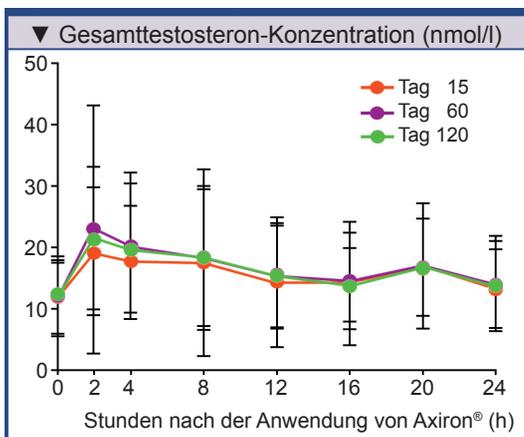


Abb. 1: Vierundzwanzigstündiges Pharmakokinetikprofil des Gesamttestosterons der Männer, die die Studie in 120 Tagen abgeschlossen haben (n=135) [4].

Konstante Wirksamkeit von Axiron® über 24 Stunden

Im Rahmen der Zulassungsstudie wurden 138 Männer (Completer Set) mit Testosteronmangel über 120 Tage mit der neuen Testosteron-Lösung Axiron® behandelt [4]. Die Startdosis betrug 60 mg Testosteron täglich. Etwaige Dosisanpassungen konnten nach 45 und 90 Tagen vorgenommen werden.

Der Anteil der Patienten mit einer durchschnittlichen Konzentration an Gesamttestosteron im Normbereich (10,41–36,44 nmol/l) betrug nach 15 Behandlungstagen bereits ca. 76 %, nach 60 Tagen ca. 85 % und nach 120 Tagen ca. 84 %. Bei der Ermittlung des Gesamttestosteron-Pharmakokinetikprofils über 24 Stunden an den Behandlungstagen 15, 60 und 120 zeigte sich, dass der mittlere Testosteronspiegel vor und nach jeder Anwendung von Axiron® an allen Prüftagen im Normalbereich lag (**Abb. 1**). Das geometrische Mittel des Serum-Testosterons über 24 Stunden betrug 15,62 nmol/l.

Axiron® – gut verträglich und praktisch in der Anwendung

Positive Auswirkungen auf das sexuelle Verlangen und die sexuelle Aktivität waren bereits nach 15-tägigem Testosteronausgleich erkennbar. Die Verbesserungen hielten über die gesamte Studiendauer an. Insgesamt resultierte daraus ein signifikanter Anstieg des Psychosexual Daily Questionnaire Score gegenüber dem Ausgangswert ($p < 0,0001$). Darüber hinaus wurden signifikante Verbesserungen der physischen ($p < 0,05$) und mentalen ($p < 0,0001$) Komponenten der Short-Form 36 Health Survey festgestellt.

Die Behandlung mit Axiron® wurde allgemein gut vertragen. Als häufigste Nebenwirkungen traten an der Auftragestelle Reizungen (7,1 %) und Erytheme (5,2 %) sowie die Erhöhung des Hämatokrits (3,9 %) und Nasopharyngitis (3,9 %) auf [4].



Abb. 2: Mit dem patentierten Applikator wird ein sauberes Auftragen der Testosteron-Lösung erreicht, ohne dass die Hände mit dem Wirkstoff in Berührung kommen. Für die empfohlene Anfangsdosis von 60 mg/Tag wird in der linken und rechten Achselhöhle je ein Hub à 1,5 ml Testosteron-Lösung aufgetragen. Axiron® lässt sich individuell dosieren, so dass die Dosis-Wirkungs-Kurve beim Patienten angepasst werden kann.

Die Anwendung von Axiron® ist dank des komfortablen Applikators praktisch und bequem (**Abb. 2**). Die Lösung trocknet innerhalb von ca. drei Minuten vollständig. Der Gebrauch eines Deodorants ist möglich und hat keinen nennenswerten Einfluss auf die Wirksamkeit. Die Anwendung von Axiron® passt also schnell und sauber in jede Morgenroutine. *Red. ◀*

[1] Buvat J, Maggi M, Guay A, Torres LO. 2013. Testosterone deficiency in men: systematic review and standard operating procedures for diagnosis and treatment. *J Sex Med* 10:245-284.

[2] Araujo AB, Esche GR, Kupelian V, et al. 2007. Prevalence of symptomatic androgen deficiency in men. *J Clin Endocrinol Metab* 92:4241-4247.

[3] http://uroweb.org/gls/pdf/16_Male_Hypogonadism/LR2%.pdf

[4] Wang C, Ilani N, Arvert S, et al. 2011. Efficacy and safety of the 2 % formulation of testosterone topical solution applied to the axillae in androgen-deficient men. *Clin Endocrinol* 75:836-843.

Mit freundlicher Unterstützung der Lilly Deutschland GmbH.

Tadalafil-Konstanztherapie

Besserung der Erektile Dysfunktion nach radikaler Prostatektomie

Eine frühzeitige Tadalafil-Konstanztherapie (Cialis® 5 mg täglich) bei einer „nerve-sparing radical prostatectomy“ (NSRP) kann eine Verbesserung der erektilen Funktion (EF) bewirken [1, 2]. Die neuen Daten wurden anlässlich des Kongresses der International Society for Sexual Medicine (ISSM) und European Society for Sexual Medicine (ESSM) in Berlin präsentiert und sind auch als Vollpublikation in der Zeitschrift *European Urology* erschienen [2].

In der randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten, multinationalen Studie wurde die Wirkung einer frühen Einnahme von 5 mg Tadalafil täglich bzw. 20 mg Tadalafil bei Bedarf auf die EF im Vergleich zu Placebo untersucht. Die Studie schloss 423 Patienten mit einem klinisch organ-begrenzten Adenokarzinom der Prostata und einer normalen präoperativen erektilen Funktion ein, die zum Zeitpunkt der Operation jünger als 68 Jahre alt waren und postoperativ eine erektile Dysfunktion (ED) entwickelten. Die Patienten wurden innerhalb von sechs Wochen nach dem Eingriff randomisiert drei verschiedenen Therapiearmen zugeordnet: 5 mg Tadalafil täglich plus Placebo bei Bedarf (n=139), 20 mg Tadalafil bei Bedarf plus täglich Placebo (n=143) sowie täglich Placebo plus Placebo bei Bedarf (n=141). Nach einer neunmonatigen Doppelblindphase erfolgte eine sechswöchige Therapiepause, an deren Ende die Erektionsfunktion ohne medikamentöse Unterstützung beurteilt wurde (primärer Endpunkt). Daran schloss sich eine offene dreimonatige Verlängerungsphase mit 5 mg Tadalafil täglich an, in der das Ansprechen der Patienten aller drei Gruppen beurteilt wurde.

Am Ende der neunmonatigen doppelblinden Therapiephase hatten 25,2 % der mit 5 mg Tadalafil täglich behandelten Patienten einen IIEF-EF-(Erektionsfunktionsdomäne des Internationalen Index der erektilen Funktion)-Score ≥ 22 erreicht, gegenüber 19,7 % unter 20 mg Tadalafil nach Bedarf und 14,2 % unter Placebo [1, 2]. Die Verbesserung unter der Tadalafil-

Konstanztherapie war im Vergleich zur Gabe von Placebo signifikant (Odds Ratio [95% CI]: 2,15; $p=0,016$). Insgesamt ergab sich während dieser Phase in allen drei Gruppen ein Anstieg im IIEF-EF um jeweils 7,7, 6,5 und 4,9 Punkte, wobei die Differenz zwischen Tadalafil 5 mg täglich und Placebo ebenfalls signifikant war ($p<0,05$) [2].

Nach der sechswöchigen Therapiepause zeigten sich hingegen keine signifikanten Unterschiede mehr in der Anzahl der Patienten, die einen IIEF-EF-Score ≥ 22 aufwiesen. Dies war in der Gruppe mit 5 mg Tadalafil täglich noch bei 20,9 % der Teilnehmer der Fall, gegenüber 16,9 % und 19,1 % bei den Patienten, die 20 mg Tadalafil bei Bedarf bzw. Placebo erhalten hatten. In der folgenden offenen dreimonatigen Studienperiode, in der alle Patienten 5 mg Tadalafil täglich erhielten, wurde schließlich in allen drei Gruppen wiederum eine Verbesserung der erektilen Funktion erreicht (IIEF-EF-Score ≥ 22 jeweils 32,4 %, 33,1 %, 27,0 %) [1, 2].

Die in den drei Studienphasen erzielten Ergebnisse spiegelten sich auch in der Befragung der Patienten nach erfolgreichem Geschlechtsverkehr anhand des Sexual Encounter Profile-Fragebogens (SEP) wider. Während am Ende der doppelblinden Phase bei den Patienten unter 5 mg Tadalafil täglich im Mittel 33,7 % der Geschlechtsverkehr-Versuche erfolgreich waren, waren es unter Placebo 21,6 % ($p=0,019$, mixed effect model for repeated measures, MMRM). Nach der Auswaschphase zeigte sich zwischen diesen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied mehr (28,8 vs. 28,5 %). Am Ende der Verlängerungsphase ergab sich erneut ein positiver Trend zugunsten der von Beginn an mit 5 mg Tadalafil täglich behandelten Patienten gegenüber der Placebo-Gruppe, der jedoch die Signifikanz knapp verfehlte (52,4 vs. 40,8; $p=0,066$). Eine post-hoc durchgeführte Kovarianzanalyse (ANCOVA) bestätigte die Ergebnisse nach der Doppelblindphase (33,9 vs. 19,0 %; $p=0,007$) und der Therapiepause (jeweils

34,5 %). Darüber hinaus ergab sie nach der Verlängerungsphase ein statistisch signifikanter Vorteil der mit Tadalafil 5 mg täglich behandelten Gruppe im Vergleich zu Placebo (55,9 vs. 37,8 %, $p=0,010$) [1, 2].

Schutz vor Schwellkörperfibrosierung?

Während der doppelblinden Phase unter der täglichen Behandlung mit 5 mg Tadalafil hat die Penislänge im Durchschnitt signifikant weniger abgenommen hatte als unter Placebo (-2,2 vs. -6,3; $p=0,003$) [1, 2]. Diese Beobachtung kann darauf hindeuten, dass die Konstanztherapie mit Tadalafil 5 mg möglicherweise vor einer Schwellkörperfibrosierung nach radikaler Prostatektomie schützt. Hierauf weisen bereits präklinische Daten hin, nach denen die langfristige Gabe von niedrig dosiertem Tadalafil eine Zunahme von glatter Muskulatur und elastischem Gewebe sowie eine Verringerung fibrotischen Gewebes im Corpus cavernosum bewirkt [3].

Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse während der Studienzeit war zwischen den Gruppen vergleichbar. Die Behandlung mit Tadalafil wurde gut vertragen, wobei keine unerwarteten Nebenwirkungen auftraten [1, 2]. Die durchschnittlichen PSA-Spiegel waren in allen drei Studienarmen ähnlich, was darauf hindeutet, dass die Gabe von Tadalafil keinen Einfluss auf ein biochemisches oder lokales Rezidiv oder die Progression eines Prostatakarzinoms aufweist [2].

Red. ◀

Quelle: Kongress der International Society for Sexual Medicine (ISSM) und European Society for Sexual Medicine (ESSM) vom 21.–23. Juni 2013 in Berlin.

[1] Stolzenburg JU, et al. 2013. Effects of Tadalafil Treatment on Erectile Function Recovery post Bilateral Nerve-Sparing Radical Prostatectomy, ISSM/ESSM 2013, Poster #007.

[2] Montorsi F, et al. 2014. Effects of Tadalafil Treatment on Erectile Function Recovery Following Bilateral Nerve-sparing Radical Prostatectomy: A Randomised Placebo-controlled Study. *Eur Urol.* 65:587-596.

[3] Mostafa ME, et al. 2013. Effect of chronic low-dose tadalafil 611 on penile cavernous tissues in diabetic rats. *Urology* 81:1253-1260.

Appel zur Teilnahme an PREFERE

PREFERE: Chance für urologische Forschung und Patienten

Vor einem Jahr fiel der Startschuss für die deutsche Prostatakrebs-Studie PREFERE, die erstmals alle vier empfohlenen Therapien zur Behandlung eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms miteinander vergleichen soll. Zu den Behandlungsoptionen gehören die radikale Prostatektomie, die perkutane Strahlentherapie, die Low-Dose-Brachytherapie und die Active Surveillance. Die Studie wird von einem großen Bündnis aus Deutscher Krebshilfe sowie den gesetzlichen und privaten Krankenkassenversicherungen industriell unabhängig finanziert, unterstützt von der DGU, dem BDU, der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie, der Deutschen Krebsgesellschaft und dem Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe.

Rund Dreiviertel der erforderlichen Krankenhäuser haben sich bundesweit bereits erfolgreich dem aufwendigen Verfahren zur Qualitätssicherung unterzogen und können seit durchschnittlich drei Monaten als Stu-

dienzentren Patienten in die Studie aufnehmen, berichtet der urologische Studienleiter Prof. Michael Stöckle. Achtzig Männer mit einem Niedrigrisiko-Karzinom wurden bereits rekrutiert.

Appel an alle Urologen

Damit bis 2016 die erforderliche Zahl von mehr als 7 000 Studienteilnehmern erreicht wird, müssen die Zahlen jetzt im zweiten Jahr deutlich ansteigen. Ohne die Beteiligung möglichst vieler niedergelassener Urologinnen und Urologen, die ihre Patienten über die Studie informieren, ist das jedoch nicht möglich.

Die Patienten-Rekrutierung erfolgt nach exakten Vorgaben: Bei Verdacht auf Prostatakrebs stellt der Urologe seine Diagnose. Wenn der Patient die Auswahlkriterien erfüllt, informiert ihn der Arzt über die vier leitliniengerechten Therapiemöglichkeiten und die Studie. Signalisiert der Patient Teilnahmebereitschaft, überweist ihn der Urolo-

ge an ein Studienzentrum. Dort wird die Gewebeprobe nochmals beurteilt, um die exakte Diagnose zu sichern. Anschließend wird der Patient nach Überprüfung randomisiert. Die Therapie, die der Patient nach der Randomisierung erhält, wird gemäß der aktuellen S3-Leitlinie durch erfahrene Spezialisten in den Studienzentren mit nachgewiesener hoher Behandlungsqualität durchgeführt. Danach übernimmt der niedergelassene Urologe die Nachsorge des Patienten bis zum Ende der Studie 2030, mindestens jedoch über einen Zeitraum von 13 Jahren.

PREFERE gilt als große Chance für die deutsche Urologie, gemeinsam mit den Fachbereichen Strahlentherapie, Pathologie und Medizinphysik ein einzigartiges Projekt mit internationaler Bedeutung durchzuführen.

Um die Teilnahme zu vereinfachen, werden zurzeit die Einschlusskriterien überarbeitet. Mehr Informationen gibt es unter www.prefere.de

Quelle: DGU

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)
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 Mediadaten 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 Verantwortungsbereich der Autoren. Übersetzungen, Vervielfältigung, Nachdruck sowie Reproduktion bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlages.

ISSN: 2196-4874

